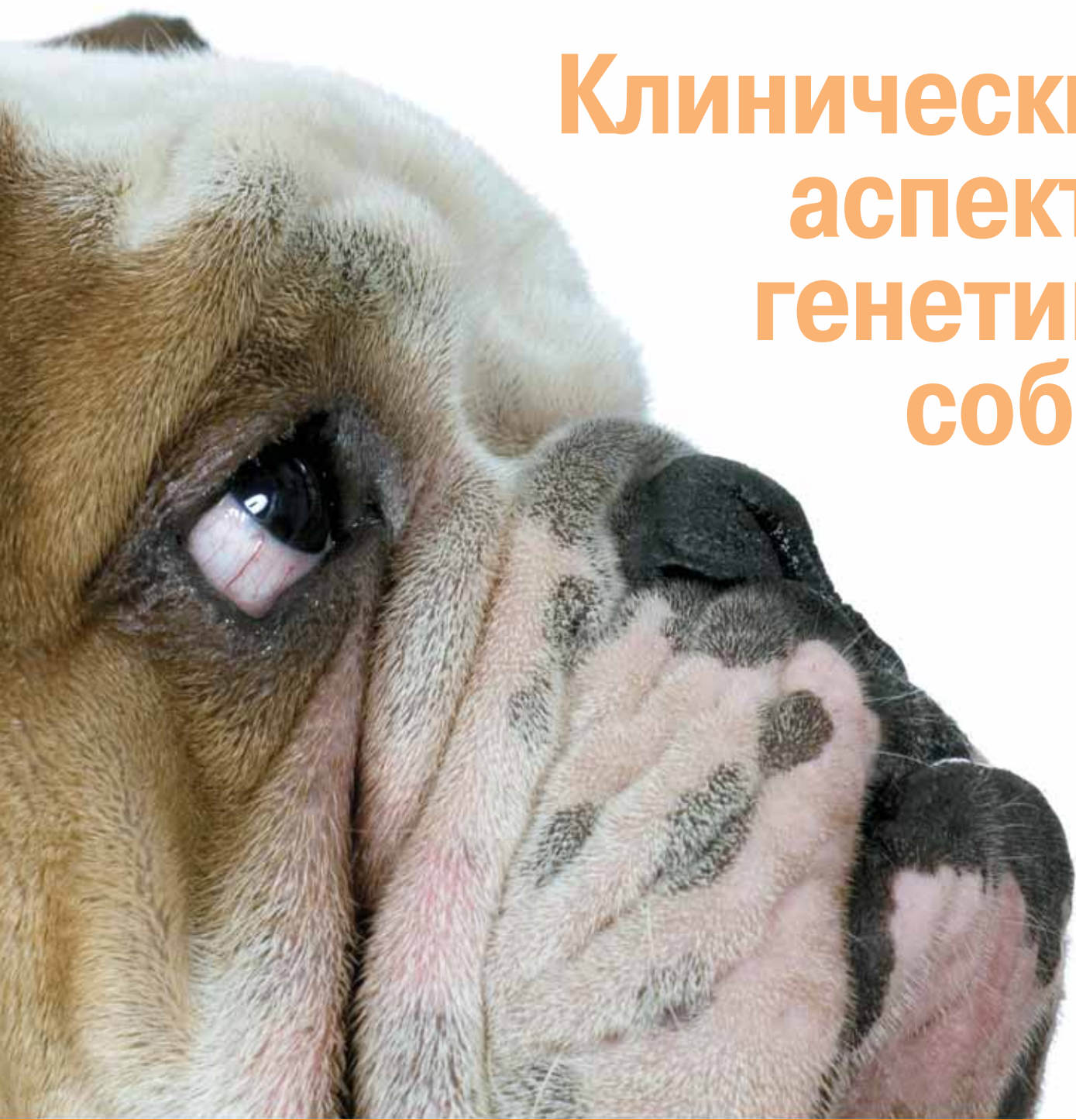


VETERINARY **focus**

#17.2
1, 2008

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных



Клинические аспекты генетики собак

• Мой подход к решению проблемы... Синдром поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у брахицефалических собак • Генетическая предрасположенность собак к нежелательным побочным реакциям на лекарственные препараты • Генетический скрининг собак • Нутригенетика: роль и применение в кормлении и охране здоровья домашних животных • Генетические аспекты болезней почек собак • От волка к собаке: внешние фенотипические различия пород собак •



Крупнейшая on-line библиотека для ветеринарных специалистов: руководства, научные материалы, справочники, календарь, объявления и многое другое. Свободный неограниченный доступ для ветеринарных врачей, ассистентов ветеринарных врачей и студентов ветеринарных учебных заведений.

Книги по ветеринарным проблемам мелких домашних животных

- ✓ **Veterinary Toxicology** by Beasley
- ✓ **Concise Review of Veterinary Virology** by Carter and Wise
- ✓ **A Guide to Hematology in Dogs and Cats** by Rebar, MacWilliams, Feldman, et al.
- ✓ **Dermatology for the Small Animal Practitioner** by Mueller
- ✓ **Guide to Plant Poisoning of Animals in North America** by Knight and Walter
- ✓ **Recent Advances in Small Animal Reproduction** by Concannon, England, Verstegen and Linde-Forsberg
- ✓ **Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals** by Gleed and Ludders
- ✓ **Braund's Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment** by Vite
- ✓ **Companion and Exotic Animal Parasitology** by Bowman
- ✓ **Recent Advances in Companion Animal Behavior Problems** by Houpt
- ✓ **Recent Advances in Canine Infectious Diseases** by Carmichael
- ✓ **A Concise Guide to Infectious and Parasitic Diseases of Dogs and Cats** by Carter and Payne
- ✓ **Textbook of Small Animal Orthopaedics** by Newton and Nunamaker
- ✓ **Clinical Avian Medicine** by Harrison and Lightfoot

Научные материалы по проблемам мелких домашних животных

- ✓ **NAVC - North American Veterinary Conference**
- ✓ **WSAVA - World Small Animal Veterinary Association Annual Congress**
- ✓ **ESVOT - European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology**
- ✓ **EAVDI - European Association of Veterinary Diagnostic Imaging**
- ✓ **EAZWV - European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians**
- ✓ **EZNC - European Zoo Nutrition Centre**
- ✓ **Hill's Symposia Proceedings**
- ✓ **SCIVAC - Italian Association of Companion Animal Veterinarians**
- ✓ **Canine Cancer Conference: Genes, Dogs, and Cancer**
- ✓ **ACVP / ASVCP - American College of Veterinary Pathologists and American Society of Veterinary Clinical Pathology**
- ✓ **AAVPT - American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**
- ✓ **International Workshop on Canine Infectious Diseases**
- ✓ **Cross-Species Approach to Pain and Analgesia**
- ✓ **Veterinary Neurology Annual Symposium**
- ✓ **NECAD - Northeastern Conferences on Avian Diseases**

С удовольствием сообщаем о том, что теперь на нашем сайте размещаются материалы журнала Veterinary Focus, который издается компанией Royal Canin. На страницах журнала вы найдете самую актуальную информацию по ветеринарным проблемам собак и кошек.











© Eric IsseleOie

VETERINARY focus

The worldwide journal for the companion animal veterinarian

Veterinary Focus издается на английском, французском, немецком, китайском, датском, итальянском, польском, португальском, испанском, японском, греческом и русском языках.

Рисунок на обложке: английский бульдог

- | | | |
|---|---|---------|
|  | Знание и уважение... Чистопородные собаки в мире
Франк Хейманн | стр. 2 |
|  | Мой подход к решению проблемы... Синдром поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у брахицефалических собак
Валери Фрейш и Кирилл Понсе | стр. 4 |
|  | Генетическая предрасположенность собак к нежелательным побочным реакциям на лекарственные препараты
Марго Керриккер | стр. 11 |
|  | Генетический скрининг собак
Мэттью Биннс | стр. 18 |
|  | Нутригенетика: роль и применение в кормлении и охране здоровья домашних животных
Британи Вестер и Келли Свансон | стр. 25 |
|  | Генетические аспекты болезней почек собак
Кэтрин Лейссол, Янн Кью и Эрве Лефевр | стр. 33 |
|  | Точка зрения Royal Canin. Порода: ключевой параметр, который надо учитывать при кормлении собак
Паскаль Пибо | стр. 40 |
|  | От волка к собаке: внешние проявления фенотипического разнообразия пород собак
Бернард Денис | стр. 45 |

Австралия, Австрия, Аргентина, Бахрейн, Бельгия, Бразилия, Великобритания, Венгрия, Германия, Греция, Гонконг, Дания, Израиль, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Канада, Кипр, Китай, Корея, Латвия, Литва, Мальта, Мексика, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, ОАЭ, Польша, Португалия, Пуэрто-Рико, Республика Словения, Сингапур, Словакия, США, Россия, Румыния, Таиланд, Тайвань, Турция, Хорватия, Чешская Республика, Финляндия, Филиппины, Франция, Швейцария, Швеция, Эстония, ЮАР, Япония



Посетите научную библиотеку сайта – в ней можно найти статьи Veterinary Focus

В Veterinary Focus 17.1 (Атлас осадков мочи, стр. 47) допущена опечатка:
в таблице в столбце «Собака» и разделе «Оксалат кальция» следует читать вместо «кобель» — «сука»,
а вместо «сука» — «кобель».

Редакционная коллегия

- Dr. Denise A. Elliott, BVSc(Hons), PhD, Dipl. ACVIM, Dipl. ACVN Scientific Communications, Royal Canin, USA
- Dr. Pascale Pibot, DVM, Scientific Publishing Manager, Royal Canin, France
- Dr. Pauline Devlin, BSc, PhD, Veterinary Support Manager, Royal Canin, UK
- Dr. Karyl Hurley, BSc, DVM, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA Global Scientific Affairs, WALTHAM

Редактор

- Dr. Richard Harvey, PhD, BVSc, DVD, FIBiol, MRCVS

Секретарь редакционной коллегии

- Laurent Cathalan
lcathalan@buena-media.fr
- Ellinor Gunnarsson

Иллюстрации

- Youri Xerri

Редакторский контроль издания, выпускаемого на других языках

- Dr. Imke Engelke, DVM (немецкий язык)
- Dr. Maria Elena Fernández, DVM (испанский язык)
- Dr. Eva Ramalho, DVM (португальский язык)
- Dr. Paola Oppia, DVM (итальянский язык)
- Dr. Margriet Bos, DVM (датский язык)
- Prof. Dr. R. Moraillon, DVM (французский язык)

Издательство Buena Media Plus

CEO: Bernardo Gallitelli
Адрес: 85, avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne – France
Телефон: +33 (0) 1 72 44 62 00

Опубликовано Aniwa Presse ©



© iStockphoto



Австралийская короткохвостая пастушья собака

Чистопородные собаки в мире

Франк Хейманн
Frank Haymann

Генеалогической селекцией собак люди занялись в конце XIX века. В результате селективного племенного разведения во многих породах получено свыше 30 поколений животных. Ежегодно в мире рождается и регистрируется свыше 3,5 млн. чистопородных щенков.

Чистопородные собаки в глобальной популяции собак

В настоящее время на планете на долю зарегистрированных чистопородных собак приходится всего лишь 5–6% общей популяции собак (таблица 1).

Около 100 стран проводят племенную работу в собаководстве, но 90% всех чистопородных собак зарегистрировано в 25 государствах.

Международная кинологическая федерация (FCI) координирует деятельность 83 национальных кинологических организаций, которые ежегодно регистрируют до 2 500 000 щенков. Среди них наиболее значительной является Японский клуб собаководства (Japanese Kennel Club), в котором ежегодно регистрируют свыше 530 000 чистопородных щенков. Американский клуб собаководства (American Kennel Club, AKC) остается самой «плодотворной» кинологической федерацией мира —

в нем каждый год регистрируют около 900 000 щенков.

Разные критерии чистопородности собак

Количество пород собак, признаваемых разными кинологическими федерациями, неодинаково. Клуб собаководства Великобритании регистрирует 200 пород, но лидирующее место принадлежит FCI, считающей, что их количество составляет 354. Замыкает этот список польская гончая, которая последней признана FCI. Швейцарская белая овчарка, короткохвостая пастушья собака, карпатская (румынская) овчарка также относятся к недавно признанным породам.

В связи со столь разным подходом национальных кинологических ассоциаций свыше 50% регистрируемых новорожденных щенков относится к ограниченному количеству пород. В таблице 2 перечислены страны, наиболее активно занимающиеся племенным разведением собак.

Примечание. Количество чистопородных собак постепенно возрастает в общей популяции этого вида животных, которая более или менее стабильна. В последнее десятилетие особенно увеличилось число



Карпатская (румынская) овчарка

племенных собак мелких пород. Этот феномен впервые проявился в Азии, а затем распространился на другие континенты, минимально

затронув Европу. По всей видимости, данная тенденция будет продолжать развиваться по мере урбанизации человеческого общества.



© iStockphoto

Швейцарская белая овчарка

Таблица 1.

Количество чистопородных животных и общая популяция собак на всей планете и в разных странах

Страна	Популяция собак (млн.)	Количество чистопородных собак (в % от общей популяции)
Весь мир	600	5.8
Германия	5.5	18.2
Австралия	4	20
Испания	5.5	15.5
Финляндия	0.5	80
Франция	8.5	17.6
Великобритания	6.9	36.2
Индия	50	0.3
Таиланд	10	2
США	58	22.4

Приз «кинологической зрелости», подтверждающий, что удалось добиться преобладания чистопородных животных в общей популяции собак, по праву принадлежит скандинавским странам.

Таблица 2.

Три наиболее распространенные породы в разных странах мира

Страна	Порода №1	Порода №2	Порода №3
Австралия	Немецкая овчарка	Лабрадор ретривер	Стаффордширский бультерьер
Австрия	Немецкая овчарка	Голден ретривер	Лабрадор ретривер
Бельгия	Немецкая овчарка	Бельгийская овчарка	Голден ретривер
Бразилия	Йоркширский терьер	Лабрадор ретривер	Ротвейлер
Дания	Лабрадор ретривер	Немецкая овчарка	Голден ретривер
Финляндия	Финская гончая	Элкхунд	Немецкая овчарка
Франция	Немецкая овчарка	Голден ретривер	Лабрадор ретривер
Германия	Немецкая овчарка	Такса	Дратхаар
Великобритания	Лабрадор ретривер	Немецкая овчарка	Английский кокер спаниель
Венгрия	Лабрадор ретривер	Западный горный терьер	Немецкая овчарка
Италия	Немецкая овчарка	Английский сеттер	Бретонский эпаньоль
Япония	Такса	Чихуахуа	Ши-тцу
Норвегия	Немецкая овчарка	Элкхунд	Английский сеттер
Новая Зеландия	Лабрадор ретривер	Немецкая овчарка	Голден ретривер
Нидерланды	Лабрадор ретривер	Немецкая овчарка	Голден ретривер
Португалия	Лабрадор ретривер	Ротвейлер	Немецкая овчарка
Испания	Йоркширский терьер	Немецкая овчарка	Голден ретривер
Швеция	Немецкая овчарка	Голден ретривер	Лабрадор ретривер
Таиланд	Голден ретривер	Ши-тцу	Ротвейлер
США	Лабрадор ретривер	Голден ретривер	Немецкая овчарка



Синдром поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у брахицефалических собак



Валери Фрейш

Valérie Freiche, DVM

Клиника Alliance, Бордо, Франция

Д-р Фрейш окончила Национальную ветеринарную школу в Альфорте (Франция) в 1988 году. Там же она продолжила обучение в интернатуре, а затем работала ассистентом на медицинском факультете вплоть до 1992 года. Валери организовала под Парижем собственную частную практику, занявшись лечением собак и кошек, и в конечном итоге стала специализироваться в области гастроэнтерологии. С 1992 года ей было поручено проведение консультаций по проблемам гастроэнтерологии и фиброскопии пищеварительного тракта в Национальной ветеринарной школе в Альфорте. Те же функции она выполняла в клинике Frégis, находящейся в городе Аркейль. В 2006 году Валери переехала на юго-запад Франции – ее пригласили на работу в клинику Alliance в качестве гастроэнтеролога. Д-р Фрейш регулярно принимает участие в конференциях и постдипломной подготовке и повышении квалификации специалистов в области гастроэнтерологии.

Кирилл Понсе

Cyrill Poncet, DVM, Dipl. ECVS

Клиника Frégis, Аркейль, Франция

Д-р Понсе получил диплом об окончании Национальной ветеринарной школы в Тулузе в 1998 году и на базе этого учебного заведения в течение последующих трех лет проходил стажировку в области хирургии. За-

тем Кирилл Понсе окончил интернатуру по хирургии в клинике Frégis и стал обладателем Европейского диплома хирурга, выданного ему Европейским колледжем ветеринарных хирургов. В настоящее время д-р Понсе сотрудничает с клиникой Frégis и является специалистом по хирургии мягких тканей.

■ Введение

В результате генетической селекции, проводившейся на протяжении последних пятнадцати лет, брахицефалические собаки (особенно французский и английский бульдоги, мопс и бостон терьер) приобрели такие морфологические особенности, как уплощение, расширение и укорочение лицевой части черепа (1) (*рисунок 1*). Даже если не принимать во внимание ассоциированные с этим нарушения развития позвоночника и участвовавшее воспаление складок кожи, тем не менее, нельзя не отметить рост инцидентности у таких собак функциональных нарушений, которые их владельцы стали считать «нормальными».

К таким дисфункциям следует отнести:

респираторные нарушения

- шумное дыхание
- снижение переносимости физических нагрузок и жары
- цианоз
- обмороки

или

желудочно-кишечные нарушения

- отрывание и слюнотечение в условиях стресса
- частая рвота

Хотя респираторные нарушения у короткомордых собак служили предметом изучения многих исследователей (2-5), связанные с респираторными хронические дисфункциональные состояния желудочно-кишечного тракта стали описывать и анализировать совсем недавно (6, 7).



a.



b.

Рисунок 1.

a. Английский бульдог (кобель, возраст 18 месяцев), приведенный на обследование для выяснения причин респираторных нарушений и отрыгивания.

b. Французский бульдог (кобель, возраст 14 месяцев), обследованный по поводу хронического нарушения пищеварения. Обратите внимание на билатеральный стеноз носа.

В одной из недавних публикаций (6) авторы статьи отметили наличие очень высокой инцидентности заболеваний желудочно-кишечного тракта у животных, которых им приходилось обследовать на предмет непроходимости верхних отделов респираторного тракта. Частота таких желудочно-кишечных заболеваний у 73 животных, обследованных клинически и посредством эндоскопии, составила 97,2%. У этих животных часто диагностировали воспаление дистальной части пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что могло быть связано с анатомическими и функциональными аномалиями (например, атонией кардиальной части желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, растяжением желудка, гиперплазией слизистой оболочки пилоруса или стенозом последнего) (8). У 51 из этих собак провели гистологическое исследование, которое показало, что инцидентность хронического гастрита среди обследованных животных составляет 98%. Статистический анализ выявил корреляцию тяжести клинических проявлений желудочно-кишечных и респираторных нарушений и подтвердил возможность наличия у обеих групп болезней общего патофизиологического механизма.

За этими животными вели регулярное наблюдение и систематически проводили им медикаментозное лечение поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с корригирующим хирургическим устранением дефектов верхних дыхательных путей (7). При этом ставились следующие цели:

- оценить на протяжении определенного времени улучшения со стороны дыхательной системы у собак;
- изучить динамику изменений органов пищеварения у животных после хирургического лечения органов дыхания;
- определить эффективность проведения раннего скрининга собак на наличие желудочно-кишечных болезней, а также медикаментозного лечения рас-

сматриваемых клинических нарушений у короткомордых собак.

В данной статье приведен обобщенный анализ результатов последних исследований в области скрининга и медикаментозного лечения заболеваний верхних отделов пищеварительной системы у короткомордых собак.

Клиническое обследование

Когда собаку приводят на консультацию к ветеринарному врачу из-за затрудненного дыхания, непереносимости ею физических нагрузок или жары, а также частых обмороков, то при сборе анамнеза обычно отмечают наличие у животного сопутствующего заболевания пищеварительного тракта.

Обычно такие визиты бывают после первого эпизода одышки, возникшей у собаки в условиях стресса или жары. Владельцы, как правило, сообщают о том, что их питомец за несколько недель или месяцев до этого начал храпеть и перестал выдерживать обычную физическую нагрузку. В таких случаях нарушения дыхания происходят при вдохе или носят смешанный характер. Кроме того, респираторные нарушения часто проявляются одновременно с изменениями деятельности органов пищеварения, в том числе в виде учащенного слглатывания, необычно частого поедания травы, отрыгивания, сопровождающегося слюнотечением. У животного наблюдается также возникновение рвоты во время возбуждения, игры или спустя длительное время после кормления (в последнем случае в рвотных массах присутствует частично переваренный корм).

Аналогично этому, при заболеваниях пищеварительного тракта, явившихся причиной консультации, у со-

бак обычно диагностируют сопутствующие респираторные нарушения.

Тяжесть респираторных болезней можно оценить по наличию пяти наиболее важных клинических признаков:

- храпа
- затрудненного вдоха
- одышки
- непереносимости физических нагрузок и стрессов
- обморока

Соответственно, о тяжести желудочно-кишечных болезней можно судить по трем их клиническим проявлениям:

- слюнотечению
- отрыгиванию
- рвоте

Тяжесть упомянутых клинических признаков можно охарактеризовать как минимальную, умеренную и значительную.

В исследовании, проведенном на 73 животных (6), в 6,6% случаев признаки желудочно-кишечной патологии отсутствовали независимо от того, по какой причине (нарушение дыхания или пищеварения) владельцы привели своих собак на консультацию. У 82% животных тяжесть симптоматики оценили как умеренную или значительную. Первые клинические признаки нарушения деятельности органов пищеварения или дыхания развились у 67,2% этих собак до того, как они достигли 6-месячного возраста.

Таким образом, на практике, вслед за подтверждением при клиническом обследовании наличия у собаки непроходимости респираторного тракта, рекомендуется провести под общей анестезией эндоскопическое исследование верхних дыхательных путей и начальных участков желудочно-кишечного тракта, чтобы определить наличие поражений в обеих системах органов. Затем под общей анестезией проводят хирургическую коррекцию верхних дыхательных путей, если в этом есть необходимость.

Рентгенография грудной полости показана, если при первичном обследовании легких выявлены какие-либо нарушения или в анамнезе имеются сведения о предшествующих эпизодах тяжелого кашля или сильной одышки. У английских бульдогов часто бывает гипоплазия трахеи, котораяотягощает течение хронических респираторных болезней (9,10).

■ Эндоскопическое исследование

Анестезию короткомордым собакам проводят с большой осторожностью, поэтому такую процедуру следует поручать только опытному персоналу:

- за 24 часа до проведения общей анестезии можно давать только жидкости
- для премедикации пользуются ацепромазином (0,5 мг/кг массы тела, внутримышечно), дексаметазоном

(0,2 мг/кг массы тела, внутримышечно) и метоклопрамидом (0,5 мг/кг массы тела, внутримышечно)

- общую анестезию быстро и мягко индуцируют введением тиопентала (5-10 мг/кг массы тела).
- собаку интубируют и поддерживают анестезию введением в дыхательные пути смеси изофлурана с чистым кислородом (11).

Первоначально животное обследуют в вентральном положении, чтобы легче было обнаружить изменения органов дыхания. При этом определяют:

- состояние ноздрей
- протяженность и наличие/отсутствие гиперплазии мягкого неба
- состояние миндалин
- нет ли выворота (эверсии) желудочков гортани
- нет ли спадения черпаловидного хряща гортани
- нет ли макроглоссии (частичной или полной непроходимости носовой части глотки при перекрытии ее основанием языка)
- не понижена ли подвижность височно-нижнечелюстного сустава

Второй этап обследования проводят, уложив собаку на левый бок. Это позволяет диагностировать наиболее важные поражения желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, начала двенадцатиперстной кишки). Все выявляемые нарушения можно разделить на три категории:

- анатомические аномалии пищеварительного тракта (смещение пищевода, стеноз пилоруса, грыжа пищеводного отверстия и т.д.), которые могут быть врожденными или приобретенными (12)
- функциональные расстройства, связанные с нарушением транзита перевариваемых масс по органам пищеварения (атония кардиальной части желудка, дуодено-гастральный рефлюкс и др.)
- патологические процессы (эзофагит, гастрит и др.), возникающие в результате воспалительной реакции, которая наиболее часто развивается на фоне упомянутых выше первых двух категорий нарушений (13)

При обследовании проксимальной части пищеварительного тракта особое внимание следует уделить:

- длине пищевода (**рисунок 2**)
- состоянию дистальной части пищевода и кардиальной области желудка
- внешнему виду слизистой оболочки желудка



Рисунок 2. Эндоскопия пищевода: орган чрезмерно удлиннен и расположен не прямолинейно.

© Freiche

- состоянию преддверия пилоруса и перипилорических складок
- легко ли удастся провести эндоскоп через пилорус
- внешнему виду слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

В конце обследования проводят биопсию желудка и двенадцатиперстной кишки для оценки интенсивности воспалительной инфильтрации стенок этих органов.

■ Хирургическое вмешательство и период послеоперационного восстановления

Аномалии респираторного тракта, выявляемые с помощью эндоскопии, можно устранить следующими хирургическими методами:

- палатопластикой (14)
- вентрикулэктомией
- ринопластикой, проводимой посредством клиновидной резекции части эпителия и срединной складки нижнего носового хряща (15)

Процесс послеоперационного выздоровления у короткомордых собак сопряжен с высоким риском осложнений. Прооперированных животных следует поместить в условия с минимальным уровнем звуковых и световых раздражителей. У них извлекают эндотрахеальный зонд как можно позднее — лучше всего это сделать, когда у животного восстановится способность вставать на ноги. Значительное нарушение дыхания после операции может потребовать проведения временной трахеостомии (такая необходимость возникает, по нашим наблюдениям, в 4,9% случаев) (16).

За прооперированной собакой следует постоянно следить на протяжении, по меньшей мере, 18 часов. Уход за ней включает: кислородную терапию, проводимую назотрахеальной интубацией; физиотерапию для облегчения отделения густой слизи из респираторного тракта — с этой целью регулярно массируют грудную клетку и постукивают по ней, аспирируют мокроту. Медикаментозное лечение включает применение дексаметазона (0,2 мг/кг массы тела, внутримышечно) и метоклопрамида (0,3 мг/кг массы тела, внутримышечно) через 4 часа после премедикации. Если послеоперационный период проходит удовлетворительно, то животное начинают постепенно кормить небольшими порциями полужидкого корма. Пациента возвращают владельцам через 24 часа после поступления в клинику при условии отсутствия послеоперационных осложнений.

Когда гастроскопия выявляет необходимость (грыжа пищеводного отверстия или стеноз пилоруса) хирургического лечения дефектов пищеварительной системы, его никогда не проводят одновременно с операциями в области респираторного тракта. Следует выдержать между ними интервал в несколько недель, а в течение этого периода назначается временное медикаментозное лечение.

■ Результаты макроскопического и гистологического исследований начального отдела пищеварительного тракта

При эндоскопии 73 брахицефалических собак, участвующих в проведенном выше исследовании (6), были выявлены следующие аномалии пищеварительного тракта, встречающиеся как отдельно, так и в совокупности:

Пищевод

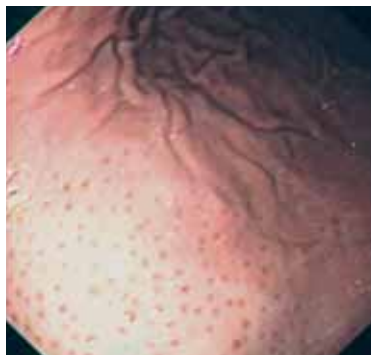
1. Смещение пищевода — эту аномалию ранее описали у английских бульдогов (17). Оно способствует задержке слюны и части корма, чем объясняется усиленное слюнотечение у собак в период повышенного возбуждения.
2. Воспалительные поражения и эрозии дистальной части пищевода, которые могут возникать вследствие чрезмерной длины этого органа (удлиненный пищевод) и/или недержания кардиальной части желудка (открывания входа в желудок во время дыхания, чего никогда не находят у других пород собак при эндоскопическом исследовании) (рисунок 3).

Желудок

1. Гастрит, часто имеющий фолликулярный характер: при эндоскопии такие участки слизистой оболочки тела желудка и особенно его антральной зоны выглядят эритематозными (рисунок 4).
2. Загиб пилоруса, сопровождающийся образованием в этой области чрезмерно больших складок слизистой оболочки, иногда мешающих проведению эндоскопа в проксимальную часть двенадцатиперстной кишки. В некоторых случаях (даже если жи-



Рисунок 3. Эндоскопия пищевода: атония кардиального отдела желудка характерна для короткомордых собак. Имеются признаки вторичного дистального эзофагита и хронического кислотного рефлюкса.



© Freiche

Рисунок 4. Гастроскопия: складки слизистой оболочки желудка утолщены, в них заметны очаги эритематозного покраснения, что свидетельствует о развитии фолликулярного гастрита, который часто поражает короткомордых собак.



Рисунок 5. Гастроскопия 2-летнего французского бульдога, страдавшего частой рвотой. Участок слизистой оболочки вокруг пилоруса утолщен, а диаметр этой части желудка значительно снижен.

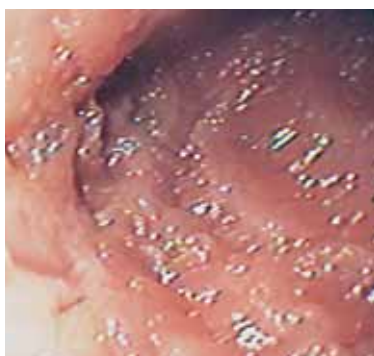


Рисунок 6. Эндоскопия двенадцатиперстной кишки показала наличие неспецифического дуоденита (активная фаза патологического процесса). Слизистая оболочка кишки утолщена.

© Freiche

животных в течение определенного времени не кормили перед проведением данной диагностической процедуры) желудок заполнен желудочным соком или непереваренным кормом, принятым за 18 часов до этого. Такая находка указывает на наличие синдрома задержки корма в желудке, который может быть вызван функциональными и анатомическими причинами (**рисунок 5**).

- У 7 животных в этом исследовании обследовать посредством эндоскопии двенадцатиперстную кишку не удалось из-за столь интенсивного стеноза пилоруса, что его невозможно было преодолеть эндоскопом. Непроходимость пилоруса часто бывает вызвана гиперплазией складок его слизистой оболочки, а не истинным стенозом этой части желудка, который развивается в результате гипертрофии мышц, перекрывающих его просвет.

Двенадцатиперстная кишка

Среди использованных в исследовании собак дуоденит диагностировали в 44% случаев (у 39,5% эндоскопически обследованных животных). Патоморфологически он проявлялся гетерогенной окраской и повышенной гранулярностью слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а также эритемой проксимальной ее части, в результате чего пейеровы бляшки стали хорошо различимыми и в некоторых случаях были обесцвечены (**рисунок 6**).

В упомянутом опыте гистологическое исследование биоптатов, взятых в желудке 51 собаки, выявило диффузный хронический гастрит у 50 (98%) животных: в 13 (25,5%) случаев воспаление было слабым, в 25 (49%) случаев — умеренным и у 12 (23,5%) собак — тяжелым.

Биопсию двенадцатиперстной кишки провели у 43 животных. Наиболее частым ее гистологическим изменением признали лимфоплазмозитоз — его обнаружили у 42 животных (97,7%). Он был слабым у 13 (30,9%), умеренным у 23 (54,8%) и тяжелым у 6 (14,3%) собак.

Лечение и клиническое наблюдение

В случаях обнаружения при эндоскопии описанных выше поражений пищеварительного тракта животным назначали стандартный курс медикаментозной терапии. В ряде случаев в схему лечения внесли изменения на основании результатов гистологического исследования биоптатов. Через 15 дней после хирургической коррекции верхних дыхательных путей у собак сняли швы с носа.

В начале курса лечения при обнаружении воспалительных поражений пищеварительной системы назначали:

- Средства снижения кислотности желудочного сока (обычно — ингибитор «протонного насоса» омепразол в дозе по 0,7 мг/кг массы тела/1 раз в день).
- Прокинетики (цисаприд в дозе 0,2 мг/кг массы тела 3 раза в день или метоклопрамид в дозе 0,5 мг/кг массы тела 2 раза в день, наблюдая за переносимостью препарата пациентом).

На основании результатов гистологического исследования в схему лечения вносили изменения, адаптируя ее к индивидуальным особенностям пациентов при назначении на более длительный срок, по возможности, постепенно снижая дозу лекарственных препаратов.

Возможны следующие модификации схем лечения на основе результатов гистологического исследования:

Тяжелый гастрит и/или дуоденит в сочетании с париетальным фиброзом: 3-месячное лечение

- ингибитором «протонного насоса» (омепразолом в дозе 0,7 мг/кг массы тела/1 раз в день)
- прокинетики
- местным назначением препарата фосфата алюминия
- преднизолоном (0,5 мг/кг массы тела/2 раза в день с последующим снижением дозировки)

От умеренного до тяжелого гастрита без выраженного фиброза и/или дуоденита: 3-месячное лечение

- Схема лечения такая же, как и в предыдущем случае, но без кортикостероидных препаратов

Дистальный эзофагит: 15-дневный курс лечения с последующей терапией сопутствующего гастрита

- прокинетики
- ингибитором «протонного насоса» (как указано выше)
- сукралфатом (1 г/день 2 раза в день перорально на голодный желудок)

- солями магния (1 мл/кг массы тела 3 раза в день после кормления);
- фосфатом алюминия (1 мл/кг массы тела 3 раза в день перорально в промежутках между кормлениями).

Спустя 6 месяцев после лечения рекомендуется провести эндоскопию (этот срок в случае отсутствия улучшения клинического состояния собаки может быть сокращен).

Рекомендуется также применить *диетическое кормление*: стандартизировать рацион, в определенных случаях перевести собаку на высокопереваримый или гипоаллергенный корм.

■ Последующее краткосрочное клиническое наблюдение

Осуществить клиническое наблюдение за животными после лечения удалось в 51 из 61 случаев (83,6%).

Респираторные заболевания: незамедлительное улучшение клинического состояния животных после хирургического лечения произошло в 60% случаев, а всего положительный эффект такая терапия дала в течение нескольких недель после операции приблизительно у 90% собак.

Болезни органов пищеварения: приблизительно у 80% животных клиническое состояние улучшилось благодаря медикаментозному лечению, причем почти в 60% случаев это произошло в течение 15 дней.

■ Последующее длительное клиническое наблюдение

В нашем исследовании в течение последующего клинического наблюдения, длившегося, по меньшей мере, 6 месяцев, функция дыхания полностью нормализовалась у собак в 34 (66,7%) случаях, у 11 (21,6%) животных была признана хорошей и в 2 (3,9%) случаях ее улучшить не удалось. Клиническое состояние ухудшилось у 4 (7,8%) собак.

Симптомы дисфункции органов пищеварения полностью исчезли у 34 (72,3%) из 47 собак, у которых их диагностировали до лечения. Клиническое состояние 9 (19,1%) из этих животных признали хорошим, отсутствие его улучшения констатировали в 2 (4,3%) случаях и еще у 2 (4,3%) животных симптоматика стала тяжелее. У 4 собак, не имевших до операции дисфункции пищеварительного тракта, симптомы этого заболевания не появились и в течение послеоперационного периода наблюдений.

В нашем опыте хороший эффект при заболеваниях пищеварительного тракта дало как медикаментозное, так и хирургическое лечение — после его проведения более чем у 80% животных дисфункция органов пищеварения исчезла или в период наблюдения была очень слабо выраженной. Клиническое

состояние собак быстро улучшалось и стабилизировалось на протяжении длительного времени. Эти результаты подтвердили гипотезу, возникшую при проведении исследования (6) относительно *тесной ассоциации респираторных и алиментарных заболеваний, а также улучшения состояния системы органов пищеварения у брахицефалических собак благодаря хирургическому лечению аномалий верхних дыхательных путей*. Данная гипотеза в дальнейшем нашла подтверждение и в том, что у животных, которым в послеоперационный период не проводили медикаментозное лечение, также произошло улучшение клинического состояния пищеварительного тракта. *Более того, мы не выявили случаев рецидивов болезней органов пищеварения после прекращения медикаментозного лечения.*

■ Анатомические и гистологические улучшения в пораженных участках пищеварительного тракта

Мы наблюдали снижение воспалительной реакции в начальной части пищеварительного тракта, как на макроскопическом, так и на микроскопическом уровнях. Действительно, у всех 10 собак, которым удалось провести эндоскопию, отмечено исчезновение макроскопических признаков воспаления в пораженных участках пищеварительного тракта. Это также касалось животных с рецидивирующей или персистентной симптоматикой болезней органов пищеварения. *Анатомические нарушения у этих животных сохранялись, но хирургическая коррекция аномалий верхних дыхательных путей и проведение медикаментозного лечения в течение нескольких недель после операции позволили ограничить или устранить дисфункции органов пищеварения.*

■ Послеоперационные осложнения

Рвота и аспирационная пневмония — самые частые послеоперационные осложнения (4, 5, 15). В одной из работ (5) аспирационную пневмонию диагностировали у 10 (8,5%) из 118 прооперированных собак; 6 (5%) животных вследствие этих осложнений погибло в течение 36 часов после операции.

Предоперационное выдерживание животных в течение 24 часов без кормления, тщательная премедикация и учет наличия у пациентов сопутствующих болезней пищеварительного тракта обеспечивают снижение частоты послеоперационных осложнений. Эти рекомендации приведены во многих источниках литературы. В проведенном нами исследовании не было зарегистрировано ни одного случая аспирационной пневмонии до, во время или после операции. Мы считаем, что системный подход к лечению болезней органов пищеварения предотвращает те осложнения, которые нередко ведут к фатальному исходу.

■ Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что при обследовании брахицефалических собак необходимо с особой тщательностью проверять отсутствие симптомов болезней органов дыхания и начального отдела пищеварительного тракта (жевательных движений, слюнотечения, рвоты, отрыгивания) даже тогда, когда, по мнению владельцев

животных, таких проблем не существует. Сейчас становится ясным, что ранняя хирургическая коррекция аномалий верхних дыхательных путей ведет к быстрому улучшению состояния органов пищеварения у короткомордых собак. Более того, медикаментозное лечение болезней органов пищеварения, по всей видимости, способствует снижению тяжести респираторной симптоматики у животных в послеоперационный период.

Литература

1. Chaudieu G, Denis B. Génétique des races brachycéphales. *Prat Med Chir Comp* 1999; **5**: 571-576.
2. Amis TC, Kurpershoek C. Pattern of breathing in brachycephalic dogs. *Am J Vet Res* 1986; **47**: 2200-2204.
3. Bjorling D, McNulty J, Swainson S. Surgically treatable upper respiratory disorders. *Vet Clin North Small Anim Pract* 2000; **30**: 1227-1251.
4. Ducarouge B. Le syndrome obstructif des voies respiratoires supérieures chez les chiens brachycéphales. Etude clinique à propos de 27 cas. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon. 142 pages. 2002.
5. Lorinson D, Bright RM, White RAS. Brachycephalic airway obstruction syndrome. A review of 118 case. *Canine Practice* 1997; **22**: 18-21.
6. Poncet CM, Dupré GP, Freiche VG, et al. Prevalence of gastro-intestinal tract lesions in brachycephalic dogs with upper respiratory syndrome. *J Small Anim Pract* 2005 **46**(6): 273-279.
7. Poncet CM, Dupré GP, Freiche VG, et al. Long-term results of upper respiratory syndrome surgery and gastrointestinal tract medical treatment in 51 brachycephalic dogs. *J Small Anim Pract* 2006; **47**(3): 137-142.
8. Bellenger CR, Maddison JE, MacPherson GC, et al. Chronic hypertrophic pyloric gastropathy in 14 dogs. *Aust Vet J* 1990; **67**: 317-320.
9. Bedford PG. Tracheal hypoplasia in the English Bulldog. *Vet Rec* 1982; **111**: 58-59.
10. Coyne BE, Fingland RB. Hypoplasia of the trachea in dogs: 103 cases (1974-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992; **201**: 768-772.
11. Galatos AD, Ratopoulos D. Gastro-oesophageal reflux during anesthesia in the dog: the effect of post-operative fasting and premedication. *Vet Rec* 1995; **137**: 479-483.
12. Leib MS, Saunders GK, Moon ML, et al. Endoscopic diagnosis of chronic hypertrophic pyloric gastropathy in dogs. *J Vet Intern Med* 1993; **7**: 335-341.
13. Guilford WG, Strombeck DR. Chronic gastric disease. In Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Edition WB. Saunders. Philadelphia 1996; **3**: 275-302.
14. Harvey CE. Upper airway obstruction surgery: soft palate resection in brachycephalic dogs. *J Am Anim Assoc* 1992; **18**: 538-544.
15. Harvey CE. Upper airway obstruction surgery: stenotic nares surgery in brachycephalic dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; **18**: 535-537.
16. Hedlund CS. Tracheostomy. *Probl. Vet Med* 1991; **3**: 198-209.
17. Woods CB, Rawlings C, Barber D. Esophageal deviation in four English Bulldogs. *J Am Vet Med Assoc* 1978; **172**: 934-938.

Генетическая предрасположенность собак к нежелательным побочным реакциям на лекарственные препараты



Марго Керрикер
Margo Karriker, PharmD

**Программа лечебного кормления
WALTHAM UCVMC-SD,
Ветеринарный центр Калифорнийского
университета, Сан Диего, США**

Д-р Керрикер получила диплом доктора фармакологических наук по окончании Фармакологической школы при Университете шт. Северная Каролина (Чеппел Хилл, США) в 2003 году. Она прошла двухлетнюю стажировку в области ветеринарной клинической фармакологии в Ветеринарном учебном госпитале в Дэвисе при Калифорнийском университете и после нее в 2005 году в качестве специалиста по клинической фармакологии поступила в компанию WALTHAM. Д-р Керрикер работает над Программой лечебного кормления WALTHAM UCVMC-SD в Сан Диего, а также преподает на клиническом факультете Фармакологической школы Skaggs в Сан Диего и выполняет обязанности фармацевта в федеральной Группе ветеринарной помощи.

■ Введение

Цель, которая ставится при проведении медикаментозного лечения, — добиться максимального терапевтического эффекта лекарственных средств, применяя их таким образом, чтобы свести к минимуму нежелательные побочные эффекты и взаимодействие с другими препаратами. Медикаментозная терапия, как правило, не

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- ▶ Растет число явных подтверждений наличия генетической связи фенотипических особенностей собак и их предрасположенности к нежелательным побочным реакциям на лекарственные препараты.
- ▶ Быстрое развитие фармакогенетики и фармакогеномики обещает сделать в ближайшем будущем возможным применение генетических данных для предотвращения возникновения у пациентов нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты, прогнозирования действия последних и разработки новых схем лечения.
- ▶ Среди наиболее изученных генетических особенностей собак особое место занимают делеционные мутации гена множественной резистентности к лекарственным препаратам (MDR), которые ведут к изменениям экспрессии р-гликопротеина и действия лекарственных препаратов в организме колли и родственных пород.
- ▶ В будущем фармакогенетика найдет широкое применение в практической деятельности ветеринарных врачей, оказывая существенную помощь в выборе правильных клинических решений.

бывает простой — разные пациенты, вариабельные по течению болезни, нестандартные схемы лечения осложняют большинство клинических сценариев. Нередки случаи, когда наши попытки прогнозировать, избежать нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов и контролировать их оказываются недостаточными.

На протяжении длительного времени при лечении собак разных пород и возраста мы могли лишь регистрировать такие осложнения в результате воздействия определенных условий внешней среды и других факторов, но не было возможности связать их с определенными локусами генома животных.

В последние годы многие исследователи сфокусировали свое внимание на генетической основе фармакоки-

нетики (абсорбции, распределении, метаболизме, выделении) и фармакодинамики (взаимодействии лекарственных препаратов с такими мишенями, как рецепторы и транспортеры) лекарственных препаратов в организме. Так возникла новая дисциплина — фармакогенетика. Ее важнейшими задачами стали изучение генетической вариабельности популяций и прогнозирование на этой основе индивидуального ответа на медикаментозную терапию.

Эта область знаний может предоставить нам основу для эффективного и рационального прогнозирования исхода болезни практически каждого пациента, поскольку даст возможность точно определять мишени для медикаментозной терапии. По мере завершения расшифровки генома человека и продолжения картирования генов других видов фармакогенетические данные и, в свою очередь, клиническая информация, позволяю-

щая предсказывать ответ пациента на применение того или иного лекарственного средства, по всей видимости, будут шире применяться в ветеринарной практике. По мере того, как будет развиваться наше клиническое мышление в направлении подходов к лечению комплексных болезней, контроля хронических патологий и диагностики редко встречающихся патологических процессов, прогнозирование реакций пациента на схему медикаментозного лечения и вероятности улучшения его клинического состояния станет неотъемлемой частью работы врача.

В настоящее время у нас имеется слишком мало информации относительно связи характерных особенностей пород или популяций животных с риском возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты. До настоящего времени такие попытки основывались преимущественно на учете фено-

Таблица 1.

Примеры врожденной и приобретенной клинически значимой вариабельности экспрессии ферментов, рецепторов и транспортеров лекарственных препаратов у людей (2)

Экспрессируемые факторы	Варианты фенотипа	На какие лекарственные препараты действует	Изменение ответа организма
Ферменты			
Псевдохолинэстераза плазмы	Медленное действие, гидролиз эфиров	Сукцинилхолин	Затяжное апноэ
Тиопурин метилтрансфераза (ТПМТ)	Плохое метилирование ТПМТ	6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн	Токсичность для костного мозга, поражение печени
Альдегид дегидрогеназа	Ускоренный или замедленный метаболизм	Этиловый спирт	При замедлении метаболизма: гиперемия лица При ускорении метаболизма: защита от цирроза печени
Катехол-О-метилтрансфераза	Повышенное, пониженное метилирование	Леводопа, метилдопа	Усиление или снижение ответа
CYP 2D6	Очень быстрый метаболизм	Дебрисоквин	Резистентность к лекарственным препаратам
	Экстенсивный метаболизм	Нортиптиллин	Рак легких
	Плохой метаболизм	Декстрометорафан	Повышенная токсичность
CYP 2C9	Плохой метаболизм	Толбутамид, S-варфарин, фенитоин, нестероидные противовоспалительные препараты	Усиленный ответ или токсичность
CYP 2C19	Плохое гидроксилирование Экстенсивное гидроксилирование	Омепразол	Повышенная токсичность Пониженная эффективность
Транспортеры			
Транспортер множественной лекарственной резистентности (MDR-1)	Чрезмерная экспрессия	На многие препараты - см. таблицу 2	Лекарственная резистентность
Рецепторы			
B ₂ -адренорецептор	Нарушение регуляции экспрессии рецепторов	Альбутерол	Плохой контроль астматических приступов
5-HT _{2A} серотониновый рецептор	Множественный полиморфизм	Клозапин	Вариабельная терапевтическая эффективность
HER ₂	Чрезмерная экспрессия (рак груди)	Трастузумаб	Вариабельная терапевтическая эффективность

типа животных, т.е. признаков, которые можно оценить визуально, например, цвета глаз и особенностей шерсти. Фармакогенетический подход к прогнозированию возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты основан на учете уникальных особенностей пациента, позволяющих назначать ему индивидуальную схему лечения (1).

Как теперь стало понятно, в популяции кажущихся сходными животных может проявиться вариабельный клинический ответ на применение одного и того же лекарственного препарата. В ряде случаев это может иметь генетическую основу, и знание фармакогенетики дает нам возможность изменить практику лечения животных в режиме реального времени. Благодаря сфокусированным скрининг-тестам мы сможем прогнозировать, у каких животных произойдет измененная экспрессия протеина или последовательности гена, которая повысит риск проявления нежелательных побочных реакций на определенный лекарственный препарат или класс препаратов. Фармакогенетика открывает и другие перспективы, вероятно, позволяющие избежать нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты или влиять на исход таких событий, меняя средства лечения.

■ Современная эволюция фармакогенетики

Много лет тому назад возникло предположение о том, что у организмов имеются врожденные механизмы адаптации к воздействию на них факторов внешней среды и средств лечения. В начале XX века исследования ряда ученых подтвердили наличие связей биохимических процессов, лежащих в основе метаболизма лекарственных препаратов, с генетическими факторами (2). Одним из первых сообщил о врожденных отличиях реагирования организма на чужеродные химические вещества Снайдер в 1932 году. На основании результатов предшествующих работ (Fox, Blakeslee и Salmon), описавших утрату чувства вкуса у людей при применении фенилтиомочевины (ПТС), он установил, что данное осложнение имеет наследственную аутосомально-рецессивную природу (3). Позднее, во время Второй мировой войны Арчибальд Гаррод выявил генетическую основу гемолитической реакции, возникающей при лечении примачином у афро-американских солдат. Дальнейшие исследования показали, что такое осложнение обусловлено врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (G-6-PD) (4).

С течением времени изучение фармакодинамики сукцинилхолина, изонизида и дебрисоквина также помогло установить генетическую основу реакций пациентов на эти препараты. Такие ранние сообщения и описания соответствующих случаев послужили основой для современной фармакогенетики.

В дальнейшем использование новых методов значительно ускорило развитие этой науки. В настоящее время в ней наметились два основных направления исследований — фармакогенетическое (применение биохимии и фармакологии для корреляции фенотипических

маркеров со специфическими генетическими факторами) и фармакогеномное. Последнее отличается от фармакогенетического анализа тем, что решает более глобальные проблемы. Использование современных технологий, таких как ДНК-секвенирование, картирование генов и биоинформатика, позволяет выявлять различия между пациентами, которые способны стать причиной неодинакового поведения в их организме лекарственных веществ и, соответственно, вариабельного результата лечения ими. Геномный подход позволяет нам изучать основу наблюдаемых реакций на лекарственные препараты и заранее предвидеть их, выявлять новые мишени для средств лечения и назначать индивидуальные схемы терапии с тем, чтобы одновременно снизить стоимость лечения и избежать возникновения нежелательных побочных реакций при его проведении. Ряд примеров клинически значимых врожденной и приобретенной вариабельности экспрессии у людей ферментов, рецепторов и транспортеров лекарственных препаратов приведен в *таблице 1*.

Ряд недавно сделанных фармакогенетических открытий подтвердил, что для животных такие факторы тоже важны. Собаки — идеальный объект для изучения популяционной генетики. Благодаря выраженным породным отличиям, интенсивному их разведению и коротким периодам времени между появлением новых поколений становится более реальной возможность выявления связи генетических факторов с тем, что происходит после дачи собакам лекарственных препаратов. В ряде статей дается обзор результатов фармакогенетических исследований, проводившихся в медицине и ветеринарии (2, 5). Данная статья написана с целью суммирования данных о связи генетических факторов с клинически значимыми нежелательными побочными эффектами лекарственных препаратов у собак.

■ Мутации гена множественной лекарственной резистентности (MDR-1) и р-гликопротеин

Многочисленные источники литературы и известные в настоящее время описания клинических случаев свидетельствуют о наличии генетических связей у ряда пастушьих пород собак с нежелательными побочными реакциями на противопаразитарные и другие препараты. Авермектины широко применяют в ветеринарии для борьбы с эндо- и эктопаразитами. Одно из специфических средств этого класса противопаразитарных препаратов — ивермектин, который вызывает паралич у беспозвоночных организмов вследствие активации ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) или регулируемых глутаматом хлоридных каналов периферической нервной системы. У млекопитающих ГАМК экспрессируется в центральной нервной системе, защищенной гематоэнцефалическим барьером.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что колли (*рисунок 1*) и родственные породы собак наиболее чувствительны к воздействию ивермектинов на центральную нервную систему, что проявляется у них

возникновением тремора, интенсивного слюнотечения, комы, депрессии и атаксии. Впервые в 80-х годах прошлого столетия установили, что даже очень маленькие дозы препарата (в 100-200 раз более низкие, чем стандартная) способны вызывать у некоторых (но не у всех) колли и собак родственных им пород такие осложнения. Одной из возможных причин может быть изменение связывания белков, и исследовательский поиск позволил установить, что ивермектин концентрируется в головном мозге у чувствительных к нему колли в значительно большей степени, чем у нечувствительных к препарату собак этой породы.

Как оказалось, причиной этого является делеционная мутация гена MDR-1 (множественной лекарственной резистентности 1), которая приводит к экспрессии большого количества предшественников терминирующих кодонов и, соответственно, изменению аминокислотного состава почти 90% синтезируемого р-гликопротеина (6). О существовании р-гликопротеина впервые узнали в середине 70-х годов. Это гликозилированный мембранный протеин с молекулярной массой 170 кДа, функция которого сводится к обеспечению врожденной резистентности организма ко многим лекарственным препаратам. Данную функцию р-гликопротеин осуществляет посредством выведения таких субстанций из организма. Р-гликопротеин экспрессируется в ряде тканей: в головном мозге, где он является одним из компонентов гематоэнцефалического барьера, обеспечивающих его целостность; в энтероцитах, на каемчатом крае которых он ограничивает связывание и биодоступность соответствующих субстратов; на поверхности опухолевых клеток, множественную лекарственную резистентность которых он обеспечивает; в проксимальных частях почечных канальцев, где его присутствие ускоряет секрецию субстратов в мочу (7).

Впервые участие р-гликопротеина в обеспечении гематоэнцефалического барьера было установлено на линии мышей с выключенным геном MDR-1. Исследования, проведенные с ивермектином, показали, что популяция таких мышей в 50-100 раз чувствительнее к неврологическому действию этого препарата по сравнению с обычными мышами (диким типом). Когда исследователи выявили, что ивермектин служит субстратом для р-гликопротеина, стала понятной связь отсут-

ствия этого белка с проявлениями нежелательных побочных реакций при обработке ивермектином (8). Выяснилось, почему изменение экспрессии р-гликопротеина, не проявляющего узкой специфичности к субстратам и обнаруживаемого во многих тканях, имеет такое большое клиническое значение.

Определяли частоту возникновения мутаций гена MDR-1 в популяции собак. Оказалось, что почти у 75% колли в США, Франции и Австралии имеется один мутантный аллель, ассоциированный с экспрессией измененного р-гликопротеина. К числу пород пастушьих собак, предрасположенных к такой мутации, относятся, в частности, старая английская овчарка, австралийская овчарка, шелти, английская овчарка, бордер колли, немецкая овчарка, длинношерстный уиппет и шелковистый виндхаунд. У других менее близких колли пород собак неврологические нарушения при обработке ивермектином возникают значительно реже.

Многие применяемые в ветеринарии лекарственные препараты также являются субстратами для р-гликопротеина (**таблица 2**). Последний может оказывать значительное влияние на их абсорбцию, снижая их биодоступность при пероральном применении. Как было установлено, биодоступность этих препаратов, являющихся субстратом для р-гликопротеина, для линейных мышей с выключенным геном MDR-1 значительно выше, чем для мышей дикого типа. Начался поиск возможностей извлечения пользы из такой находки. Обнаружили, что при пероральной даче совместно с ингибитором р-гликопротеина биодоступность доцетаксела, также являющегося субстратом р-гликопротеина, повышается почти в 20 раз. Поскольку многие лекарственные препараты распределяются в организме по тканям, то и в данной ситуации р-гликопротеин играет важную роль. Для тех субстратов, которые могут дать нежелательные побочные реакции в случае попадания в центральную нервную систему, семенники или плаценту, риск возникновения таких осложнений у пород собак с высокой инцидентностью делеционных мутаций гена MDR-1 возрастает даже при назначении препаратов в очень низких дозах. Гетерозиготные по данной мутации животные первоначально могут не проявлять нежелательных побочных реакций при таком лечении, но при назначении соответствующих лекарственных препаратов в высокой дозе или при длительном их применении такие осложнения могут проявиться.

Экспрессия р-гликопротеина в почечных канальцах обеспечивает выделение из организма ряда лекарственных препаратов, особенно химиотерапевтических средств. Одновременное применение ингибитора р-гликопротеина снижает у крыс выделение доксорубина с желчью и мочой.

Клиническое значение делеционной мутации гена MDR-1 и последующего изменения экспрессии р-гликопротеина станет более ясным, когда у нас появится возможность проверки большого количества собак на уровень экспрессии данного белка. В настоящее время только в одной лаборатории на коммерче-



Рисунок 1.
Стандартная
американская
колли.

ской основе можно провести генотипирование проб, взятых у этого вида животных (Университет шт. Вашингтон, www.vetmed.wsu.edu/vcpl).

■ Ферментативная система цитохрома P450

В метаболизме лекарственных препаратов принимают участие несколько комплексных ферментативных систем. Ферментативная система CYP450 (цитохром P450) лучше изучена у человека, но ее исследования проводятся также и у собак. Данный класс ферментов ответственен за метаболизм большого количества лекарственных препаратов. Эти ферменты экспрессируются в ряде тканей организма. Установили, что некоторые лекарственные препараты могут усиливать или ингибировать их синтез; в некоторых популяциях особей они образуются чрезмерно интенсивно, в некоторых — плохо. Имеются различия в их экспрессии и у разных особей.

У 10% небольшой группы биглей обнаружили дефицит CYP1A2 (9). Несколько лекарственных препаратов, применяемых в ветеринарии, оказались субстратами для этого фермента. Дальнейшие исследования позволят уточнить, насколько большую клиническую роль имеет такая находка.

Среди помесных собак существует значительная вариабельность экспрессии фермента CYP2B11 (этот показатель может различаться у них в 14 раз!). У породы грейхаунд она особенно низка. Некоторые лекарственные препараты, включая пропופол, служат субстратом для фермента CYP2B11. Имеются также данные относительно различной интенсивности экспрессии данного фермента кобелями и суками (10).

Ряд наблюдений указывает на то, что ферменту CYP2D15 может быть присущ полиморфизм у собак. Приблизительно половина популяции собак породы бигль хорошо метаболизирует цеlexоксид (субстрат фермента CYP2D15), а остальные представители породы справляются с этим плохо. Данный эффект лежит в основе 5-кратного повышения длительности периода полувыведения данного препарата (11). Если экстраполяция таких наблюдений на другие нестероидные соединения со сходной структурой, например деракоксид, оказывается необоснованной, дальнейшие клинические наблюдения и исследования могут позволить получить более полную информацию в данной области. Ряд других лекарственных препаратов оказался субстратом для фермента CYP2D15 человека, но в ветеринарии их применяют значительно реже.

По мере дальнейшего изучения метаболизма лекарственных препаратов в организме собак надо надеяться, будет пополняться наша информация о вариабельности экспрессии ферментов у этого вида животных. Когда мы будем больше знать об источнике таких мутаций, то сумеем установить, у каких пород собак они чаще возникают и на применение каких лекарствен-

Таблица 2.
Субстраты р-гликопротеина (7)

Цитотоксические лекарственные препараты

Доксорубицин
Винкристин
Винбластин

Сердечные препараты

Дигоксин

Иммунодепрессанты

Циклоспорин

Противорвотные препараты

Ондансетрон

Противодиарейные препараты

Лоперамид

Антибиотики

Эритромицин

Стероиды

Дексаметазон
Гидрокортизон

H₂-блокаторы

Циметидин
Ранитидин

Другие лекарственные препараты

Ивермектин
Селамектин
Моксидектин
Милбемицин
Морфин
Фенитоин
Рифампин
Амитриптилин

ных препаратов это может влиять. Благодаря этому в будущем нам удастся избежать опасных взаимодействий лекарственных препаратов между собой, с кормом и присущими различным породам собак генетическими факторами.

■ Тиопурин S-метил трансфераза (ТПМТ/ТРМТ)

Изучение тиопуринов S-метил трансферазы человека показало, что этот фермент катализирует метилирование таких лекарственных препаратов, как 6-меркаптопурин и азатиоприн. Недавно у собак установили генетический полиморфизм, лежащий в основе значительной вариабельности экспрессии этого фермента. Исследователи (Salavaggione и соавт.) (12) обнаружили, что средний уровень содержания ТПМТ в

эритроцитах собаки такой же, как у человека. Более того, отмечена значительная вариабельность содержания данного фермента, метаболизирующего лекарственные препараты. Такая вариабельность проявляется в сходных популяциях собак одних и тех же пород, что напоминает ситуацию, наблюдаемую у людей.

В опыт, проведенный упомянутыми выше исследователями, были включены 56 различных пород собак, а также помесные животные. На первом этапе эксперимента определили уровень содержания ТПМТ в 145 пробах — различия активности фермента в них достигали 9-кратного уровня. Используя данные секвенирования гена и информацию о его структуре, исследователи ресеквенировали все эксоны гена ТПМТ собаки с помощью ДНК 39 животных, выбранных на основании такого критерия, как уровень активности ТПМТ в эритроцитах. В дальнейшем выявили 9 типов полиморфизма по данному признаку, 6 из этих типов были ассоциированы с 67% случаями вариабельности активности ТПМТ в 39 исследованных пробах эритроцитов собак. При анализе этих 6 типов полиморфизма всего одного нуклеотида, проведенном с использованием ДНК всех 145 обследованных собак, в 40% случаев установили связь фенотипической вариабельности экспрессии ТПМТ с данным типом полиморфизма.

Клиническое значение сделанных наблюдений пока еще нельзя оценить в полной мере. Мы знаем, что пациенты с низкой активностью ТПМТ подвергаются значительно большему риску развития потенциально летальной токсичности при лечении стандартными дозами тиопуриновых препаратов. Точно так же при лечении ими в недостаточно высоких дозах чаще сталкиваются с отсутствием улучшений клинического состояния у пациентов с высокой активностью ТПМТ. Сделано наблюдение относительно пониженной активности ТПМТ у ризеншнауцера и очень высоком уровне активности этого фермента у аляскинского маламута (13). Хотя такая информация пока не может найти клинического применения в условиях отсутствия стандартных методов тестирования активности ТПМТ, тем не менее, ее следует учитывать при оценке клинического состояния животных — вариабельная экспрессия ТПМТ может служить для ряда пород собак фактором повышенного риска возникновения нежелательных побочных реакций при лечении (например, угнетения костного мозга).

■ Борзые собаки и анестезия

Борзые — группа собак, с доисторических времен одомашненных и разводимых человеком. Известна их предрасположенность к огромному количеству физиологических и анатомических нарушений. Вероятно, этим объясняется высокая инцидентность идиосинкразических реакций на целый ряд классов лекарственных препаратов. Выше упоминалось, что нежелательные побочные реакции часто сопровождают применение анестетиков, таких как пропофол: повышенная чувствительность к ним бывает обусловлена

вариабельностью экспрессии цитохрома P450. Мы наблюдали и другие реакции, которые в большей степени могли быть связаны с особенностями разведения, физической нагрузкой и работой селекционеров по совершенствованию внешнего облика этих животных.

К борзым обычно относят грейхаунда, уиппета, борзых, ирландского волкодава, басенджи, салюки и роллейского риджбека. Они обладают отличным зрением и на охоте используют именно это свое преимущество, а не ищут зверя по запаху. Для таких собак характерна вытянутая форма тела, чему соответствуют сухая конституция, сильно развитая мускулатура, длинные конечности и глубокая грудь. Собаки этих пород очень чувствительны к воздействию стрессовых факторов и, оказавшись в условиях ветеринарной клиники, они подвергаются сильному стрессу. Отложения жировой клетчатки у них значительно меньше, чем у собак других пород. Это повышает риск побочных эффектов при назначении им липофильных препаратов (например, барбитуратов), которые могут переходить из головного мозга в мышцы и жир, а затем удаляться из организма печенью. Далеко не все борзые одинаково реагируют на барбитураты и пропофол — на последствия применения им этих препаратов оказывает влияние большое количество факторов, в том числе полиморфная экспрессия генов, вариабельная экспрессия ферментов и влияние окружающей среды.

■ Идиосинкразическая токсичность сульфаниламидов

Накапливается все больше данных, подтверждающих следующую гипотезу: фармакогенетические особенности пациентов могут усиливать нежелательные побочные эффекты, которые не связаны с концентрацией лекарственных препаратов и непредсказуемы. Такие идиосинкразические реакции многократно регистрировали у людей. Доказано, что сульфаниламидные препараты (сульфаметоксазол, сульфадиазин, сульфадиметоксин) могут вызывать у собак многочисленные осложнения, в том числе гематурию, нерегенеративную анемию, нарушение синтеза гормонов щитовидной железы; их выраженность зависит от дозировки сульфаниламидов. При применении их в терапевтической дозе отмечаются и другие побочные реакции (гепатотоксичность, кожная сыпь, лихорадка, гемолитическая анемия, увеит, полиартрит, протеинурия и отек морды), которые имеют более генерализованный характер и больше походят на иммунологические реакции замедленного типа. Эти реакции могут проявляться даже после короткого периода лечения (в течение 10 дней или меньше), сразу после его окончания. В США в настоящее время изучают особенности собак, склонных к таким реакциям. С этой целью проводят иммуноферментный анализ (ELISA) на наличие у животных антител к лекарственным препаратам, а также цитотоксический (*in vitro*) и другие тесты (14).

■ Заключение

Мы дали некоторые разъяснения, которые помогут проверить наличие генетической основы побочных эффектов, наблюдаемых при применении лекарственных препаратов некоторым породам собак. В настоящее время уже создана научно-практическая база, подтверждающая их генетическую предрасположенность к побочным реакциям на лекарственные препараты с учетом особенностей фенотипа животных и поиска генетических связей таких осложнений. Это позволяет идентифицировать предрасполагающие генетические факторы и изменить схемы лечения таким образом, чтобы не допускать побочных реакций. Описано несколько генетических факторов, имеющих клиническое значение в аспекте лекарственного лечения. Фармакогенетика предоставила нам благоприятную воз-

можность выбирать в своей практической деятельности наиболее безопасные схемы лекарственного лечения. Мы получили возможность проводить скрининг животных, относящихся к группам повышенного риска возникновения побочных реакций при применении лекарственных препаратов, определять их генетические особенности и подбирать схемы лечения на индивидуальной, а не групповой основе. Новые знания в области генетики дадут возможность более точно выявлять новые мишени для лекарственных препаратов, что позволит свести к минимуму нежелательные побочные эффекты лекарственной терапии и добиться максимального эффекта от ее проведения. Академическая и клиническая поддержка фармакогенетических и фармакогеномных исследований имеет важное значение для всей ветеринарии и поможет ей со временем выйти на новый этап развития.

Литература

1. Roses AD. Pharmacogenetics. *Human molecular genetics* 2001; **10**(20): 2261-2267.
2. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci* 2000; **2**(1).
3. Snyder LH. Studies in human inheritance. *Ohio J Sci* 1932; **32**: 436-468.
4. Carsen PE, Flanagan CL, Iokes CE, et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; **124**: 484-485.
5. Mealey KL. Pharmacogenetics. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice* 2006; **36**(5): 961-973.
6. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, et al. Breed distribution and history of canine mdr1-1Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; **101**(32): 11725-11730.
7. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2002; **25**(11): 1391-1400. Plumb, D. *Veterinary Drug Handbook*. 5th Edition. Iowa State Press 2005.
8. Lankas GR, Cartwright ME, Umbenhaur D. P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharm* 1997; **143**: 357-365.
9. Tenmizu D, Endo Y, Naguchi K, et al. Identification of the novel canine CYP1A2 1117 SNP causing protein deletion. *Xenobiotica* 2004; **34**: 835-846.
10. Hay Krauss BL, Greenblatt DJ, Venkatakrishnan K, et al. Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. *Xenobiotica* 2000; **30**(6): 575-588.
11. Paulson SK, Reitz B, Engel L, et al. Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor celecoxib. *Drug Metab Dispos* 1999; **27**(10): 1293-1299.
12. Salavaggione OE, Kidd L, Prondzinski JL, et al. Canine red blood cell thiopurine S-methyltransferase: companion animal pharmacogenetics. *Pharmacogenetics* 2002; **12**(9): 713-724.
13. Kidd LB, Salavaggione OE, Szumlanski, et al. Thiopurine methyltransferase activity in the red blood cells of dogs. *J Vet Int Med* 2004; **18**(2): 214-218.
14. Trepanier LA. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 2004; **27**: 129-138.



Генетический скрининг собак



Мэтью Биннс
Matthew Binns, BSc (Hons), PhD

Королевский ветеринарный колледж, Лондон, Великобритания

Д-р Биннс — профессор генетики в Королевском ветеринарном колледже (Лондон). Эту должность он получил осенью 2004 года после 14 лет работы в организации Animal Health Trust. Он занимается изучением генетических болезней лошадей и собак, стремясь посредством разработки ДНК-скрининговых тестов обеспечить улучшение их здоровья и повышение качества жизни. Д-р Биннс руководит работой комитета Международного общества генетики животных, занимающегося картированием генома лошади и собаки. Им написано свыше 150 научных статей.

■ Введение

Собака, вероятно, является первым одомашненным видом животных, и с тех давних времен человек сохранил любовь к своему верному четвероногому другу. Гигантское многообразие особенностей фенотипа собак дало возможность Дарвину прийти к заключению о том, что все известные породы собак не могли произойти от общего прародителя. Однако, как показывают современные молекулярные исследования, на самом деле все породы собак произошли от серого волка (1). Сначала человек направлял усилия на селекцию

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- ▶ Недавно проведенное секвенирование генома собаки ускорило процесс идентификации мутаций, лежащих в основе генетических болезней.
- ▶ Повысилось количество доступных генетических скрининговых тестов, которые пригодны для селективного разведения более здоровых собак посредством снижения и уменьшения распространения вредных мутаций в популяции этого вида животных.
- ▶ В настоящее время имеются генетические инструменты, позволяющие выявлять специфические участки генома у большинства пород собак. Тот же подход можно использовать для определения породного происхождения помесных животных, что предоставляет возможность получения генетической характеристики разнообразных морфологических, поведенческих и патологических изменений.
- ▶ Научный прогресс в области изучения болезней собак на молекулярном уровне повысил заинтересованность в использовании данных болезней в качестве биомоделей, аналогичных медицинским. Это служит залогом того, что результаты картирования генов, ассоциированных с наследственными болезнями собак, будут полезны не только для ветеринарии, но и для медицины.

собак, стремясь закрепить определенные функциональные характеристики, которые могли бы облегчить те или иные виды деятельности людей (например, такие как охота, выпасание и охрана скота). Однако совместные усилия собаководов, объединявшихся в общества, чтобы совершенствовать племенную работу, появление племенных книг и рост популярности зрелищ с участием собак в викторианскую эпоху привели к созданию новых пород собак, выведенных на основе особенностей внешних признаков. Эти новые породы

часто возникали в результате скрещивания животных существующих внутривидовых типов и отбора из полученного таким способом потомства лучших особей с целью совершенствования таких характеристик, как экстерьер, поведение и др.

Многовековая интереснейшая история выведения чистых пород собак оставила свой отпечаток в их хромосомах. Секвенирование генома собаки показало, что такой процесс селекции имел два «узких места». Одно из них связано с первоначальным одомашниванием этого вида животных, в ходе которого у них зафиксировалось ограниченное количество вариативных состояний генома популяции волков. По всей вероятности, это произошло свыше 10 000 лет тому назад. С течением времени исходная архитектура хромосом «разбилась» на мелкие фрагменты в результате процесса рекомбинации, который перемешивает гены как колоду карт в каждом поколении. Второе «узкое место» в истории собаки возникло относительно недавно и отражает переход к появлению чистых пород, у которых были закреплены определенные генетические изменения.

Большинство пород возникло из относительно небольшого числа собак. Создание племенных книг, предназначенных для предотвращения внесения в породу новых генетических вариантов, по сути дела, закрепило генотип каждой породы. В дальнейшем генетическая вариативность утрачивалась вследствие генетического дрейфа, затрагивающего небольшие популяции, в которых стали общими хромосомы определенных предков, а впоследствии — в результате тех или иных случайностей. Племенные заводчики также делали все возможное для того, чтобы получить однотипную популяцию собак, как можно более соответствующую стандарту той или иной породы. Часто этого удавалось добиться посредством близкородственного скрещивания особей, обладавших необходимыми качествами, а также благодаря использованию для племенного разведения преимущественно популярных производителей, которые были победителями выставок собак. Генетический дрейф и инбридинг привели к снижению вариативности ДНК у представителей большинства пород. Фактически для тех генов, которые контролируют наиболее характерные качества, соответствующие стандартам пород, возможность изменений сведена к минимуму или практически исключена, что означает закрепление таких особенностей у собак, принадлежащих к одной породе. Такие необычные черты популяции собак весьма полезны для изучения сложных наследственных болезней. Поэтому возрастает роль собаки как модельного вида, на котором можно изучать генетическую природу многих болезней не только данного вида животных, но и человека (2).

Молекулярная генетика собаки прошла длинный путь за довольно короткий период времени. У этого вида животных имеется сложный для генетических исследований диплоидный набор хромосом — общее количество хромосом составляет 78, причем их трудно различить. Было удивительным, когда случайно устано-

вили пригодность метода сортировки хромосом для разделения большей части хромосом собаки. Этот способ стал инструментом индивидуального хромосомного анализа собак (3). Первые генетические маркеры ДНК получили в начале 90-х годов прошлого столетия. Вскоре после этого удалось составить первоначальные генетические карты (4). С их помощью начата работа по идентификации мутаций генов, которые служат причиной наследственных болезней, а также представляют интерес в изучении морфологических и поведенческих изменений. В дальнейшем картирование сцепленных генов и анализ генов, подозреваемых в ассоциации с наследственными болезнями (*см. таблицу 1*), позволили выявить ряд мутаций, вызывающих болезни у собак, и разработать первые генетические скрининг-тесты для чистопородных животных этого вида. Ниже дано детальное описание тестов, которые используются для диагностики наследственных болезней, и их применения племенными заводчиками в проведении селекции здоровых собак.

Важнейшим событием, обеспечившим прогресс в изучении наследственных болезней собак, стало секвенирование генома собаки учеными Broad Institute (Бостон, США). Им удалось полностью расшифровать геном суки боксера по кличке Таша, а также частично секвенировать геном девяти других чистопородных собак, четырех серых волков и одного койота. При этом было идентифицировано большое количество однонуклеотидных полиморфных маркеров (SNP), которыми можно пользоваться для быстрого генетического картирования наследственных болезней собак (5).

■ Наследственные болезни

Известно около 500 генетических болезней чистопородных собак. Детальная информация о них приведена на странице «Врожденные болезни собак» (IDID) сайта www.vet.cam.ac.uk/idid. Свыше половины этих болезней наследуется простым менделевским ауто-сомно-рецессивным путем. Отчасти тем самым объясняются трудности, которые приходится преодолевать заводчикам для избавления от рецессивных мутаций в ходе племенной работы, так как они не могут отличить нормальных собак от носителей опасных генетических мутаций. Напротив, при наследовании последних по простому менделевскому доминантному пути, когда для развития болезни достаточно наличия одной копии мутировавшего гена, племенному заводчику не представляет труда избавиться от носителей такой мутации из племенной популяции собак.

Большинство генетических доминантных болезней, по-прежнему часто встречающихся среди чистопородных собак, — те, которые имеют отдаленное клиническое проявление, так как пораженные животные могут быть допущены к вязке до того, как у них проявится патология. Мутациям подвержены все гены, а значит, наследственные болезни поражают любой орган или ткань. Чтобы убедиться в этом, достаточно взглянуть на длинный перечень известных наследственных болезней собак.

Одни и те же патологические мутации встречаются у нескольких разных пород, что, по всей видимости, указывает на возникновение соответствующих мутаций до того, как были сформированы эти породы. Примером тому служит мутация, ответственная за развитие болезни фон Виллебранда типа I, которую впервые описали у собак породы доберман пинчер. Эту сплайсинговую мутацию в дальнейшем обнаружили, по меньшей мере, у собак восьми других пород — бернского зенненхунда, дрентской куропаточной собаки, немецкого пинчера, керри-блю-терьера, манчестерского терьера, папильона, пемброк-вельш-корги и пуделя. Одновременно у таких пород собак, как, в частности, ирландский рыже-белый сеттер, были выявлены и другие мутации, способные вызывать ту же самую болезнь.

Очень трудно точно посчитать число мутаций у собак одной породы даже с помощью генетических тестов. Возникают проблемы при выявлении частоты мутаций в лабораториях, занимающихся тестированием, из-за того, что в лаборатории чаще обращаются племенные заводчики при наличии клинических симптомов у разводимых ими линий собак, чем заводчики, не имеющие таких проблем. Частота одной и той же мутации у разных пород собак может варьировать в широких пределах, что бывает обусловлено особенностями генетических изменений у той популяции собак, из которой создавалась порода, а также ее дальнейшей историей ее разведения. Например, инцидентность болезни фон Виллебранда типа I у породы доберман пинчер составляет 28%, а у бернских зенненхундов и пуделей она не превышает 1%.

Перспективы избавления собак от наследственных болезней с простым менделеевским механизмом передачи весьма обнадеживающие. Возрастают возможности тестирования собак на наличие мутаций, ответственных за возникновение этих патологий, что позволяет проводить селективное разведение пород таким образом, чтобы свести к минимуму распространение среди них подобных мутаций. Однако дело обстоит значительно сложнее при дисплазии, эпилепсии, аутоиммунных, сердечных наследственных и других широко распространенных патологиях, когда мутирует большое количество генов. Бывает непросто установить мутации, повышающие риск возникновения таких болезней, и применить данную информацию для селективного племенного разведения собак. Тем не менее, мы полагаем, что мутации, ответственные за эти заболевания, удастся идентифицировать всего за несколько лет, если станут доступны новые способы генотипирования. А следовательно, появляется реальная возможность снизить инцидентность таких патологий у собак.

■ Тесты генетического скрининга

Скрининг-тесты, основанные на анализе ДНК, имеют преимущества над клиническими методами диагностики наследственных болезней. Установив мутацию, от-

ветственную за развитие болезни, обычно разрабатывают схему диагностики таких генетических изменений у собак. Необходимо стремиться, чтобы предлагаемые методы были чувствительными, специфичными, недорогими и позволяли действовать быстро и эффективно. В целом ДНК-тесты основаны на анализе крови и проб эпителия щек. Первой стадией большинства таких тестов является амплификация копий ДНК в полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК, образуемую в ПЦР, анализируют разными методами.

Количество этих методов, применяемых для диагностики наследственных болезней собак, неуклонно растет, чему особенно способствует расшифровка генома собаки. В **таблице 1** приведен перечень доступных в настоящее время коммерческих тестов для скрининга наследственных болезней у чистопородных собак; там же имеется информация об учреждениях, где эти тесты используются на практике. Права на ряд методов генетического тестирования на наследственные болезни некоторых видов животных (в том числе и собак) охраняются патентами, что ограничивает применение таких тестов для других организаций.

Большинство болезней, перечисленных в **таблице 1**, наследуется по аутосомно-рецессивному пути, что дает возможность выявлять носителей мутаций с помощью ДНК-тестирования. Собаки, являющиеся носителями таких мутаций, клинически здоровы, и не всегда можно отличить их от здоровых животных, лишенных соответствующих генетических дефектов. Носители мутаций выполняют роль «резервуара» наследственных болезней для последующих поколений. Пораженные особи обычно имеют родителей, оба из которых являются носителями мутаций, и этой патологии подвержено в среднем 25% их собственного потомства.

Племенные заводчики, желающие улучшить состояние здоровья поголовья своих собак, могут воспользоваться тестами, основанными на анализе ДНК и позволяющими диагностировать наследственные болезни, которые передаются рецессивным путем (**рисунок 1**).

Основная цель — избежать вязки друг с другом двух носителей мутации, так как в результате этого получают пораженных щенков (**рисунок 1А**). Если у заводчика имеется носитель мутации, которого ему бы хотелось использовать в племенной работе, то он может на основании результатов генетического тестирования выбрать для вязки с носителем свободную от мутации собаку. Половина потомства этих животных наследует мутацию, а остальные щенки свободны от нее (**рисунок 1В**). Важно, чтобы не было больных животных, и поэтому, обследуя полученный приплод, заводчик отбирает особей, не имеющих мутации. Если таких особей нет, то проводят новые вязки носителя и животных, не имеющих мутации. При ряде болезней даже лучше вязать пораженное животное с особью без мутации. В этом случае все потомство унаследует носительство (**рисунок 1С**). Далее вязку этих животных можно проводить так же, как описано выше в отношении носителей мутации.

Таблица 1.

Генетический скрининг наследственных болезней у чистопородных собак.

Болезнь	Порода	Компания
Недостаточность адгезии лейкоцитов собаки	Ирландский терьер	AHT, Healthgene, Optigen
	Ирландский рыже-белый сеттер	AHT, Optigen
Цероидный липофусциноз	Бордер колли	AHT, Optigen
	Бульдог	GT
Аномалия глаз колли/ хориоидальная гипоплазия	Австралийская овчарка	Optigen
	Бордер колли	Optigen
	Ланкаширский хилер	Optigen
	Новошотландский утиный ретривер	Optigen
	Грубошерстная колли	Optigen
	Гладкошерстная колли	Optigen
	Шотландская овчарка	Optigen
	Уиппет	Optigen
Дегенерация колбочек сетчатки	Немецкий короткошерстный пойнтер	Optigen
Врожденные гипотиреозидизм и зоб	Карликовый фокстерьер	Healthgene
Врожденная стационарная ночная слепота	Бриар	AHT, Healthgene, Optigen
Медный токсикоз	Бедлингтон терьер	AHT, Vetgen
Циклическая нейтропения	Грубошерстный колли	Healthgene
	Гладкошерстный колли	Healthgene
Цистинурия	Лабрадор ретривер	PennGen
	Ньюфаундленд	DDC, Healthgene, Optigen, PennGen, Vetgen
Дефицит фактора VII	Аляскинский кли кэй	PennGen
	Бигль	PennGen
	Шотландский дирхаунд	PennGen
Дефицит фактора IX (гемофилия B))	Бультерьер	Healthgene
	Лхасский апсо	Healthgene
	Лабрадор ретривер	Healthgene
Дефицит фактора XI	Керри-блю-терьер	PennGen
Семейная нефропатия	Английский кокер-спаниель	Optigen
Фолликулярная дисплазия	Большой мюнстерлендер	Healthgene
Фукозидоз	Английский спрингер-спаниель	AHT, Finnzymes, PennGen
Глободно-клеточная лейкодистрофия	Керн-терьер	Healthgene
	Вест-хайленд-уайт-терьер	Healthgene
GM1 ганглиозидоз	Португальская водная собака	Healthgene
Врожденная катаракта	Бостон терьер	AHT
	Стаффордширский бультерьер	AHT
Токсичность ивермектина (MDR1)	Австралийская овчарка	WSUCVM
	Колли	WSUCVM
	Немецкая овчарка	WSUCVM
	Старая английская овчарка	WSUCVM
	Шелковистый виндхаунд	WSUCVM
	Уиппет	WSUCVM
L2-гидроксиглутаровая ацидурия	Стаффордширский бультерьер	AHT
Мукополисахаридоз IIIB	Шипперке	PennGen
Мукополисахаридоз VI	Карликовый пинчер	PennGen
Мукополисахаридоз VII	Немецкая овчарка	PennGen
Мышечная дистрофия	Голден ретривер	Healthgene
Врожденная миотония	Цвергшнауцер	Healthgene, PennGen
Нарколепсия	Такса	Optigen
	Доберман пинчер	Healthgene, Optigen
	Лабрадор ретривер	Healthgene, Optigen
Дефицит фосфофруктокиназы	Американский кокер-спаниель	DDC, Healthgene, Optigen, PennGen, Vetgen
	Английский спрингер-спаниель	AHT, DDC, Healthgene, Optigen, PennGen, Vetgen
Прогрессирующая атрофия сетчатки	Американская эскимосская собака	Optigen
	Австралийская пастушья собака	Optigen
	Австралийская короткохвостая пастушья собака	Optigen
	Бульмастиф	Optigen
	Кардиган-вельш-корги	CUVS, Healthgene, Optigen
	Чесапик-бей ретривер	Optigen
	Китайская хохлатая собачка	Optigen

>

Прогрессирующая атрофия сетчатки (продолжение)	Английский кокер-спаниель	Optigen
	Энтлебух-зенненхунд	Optigen
	Финский лаппхунд	Optigen
	Ирландский сеттер	AHT, Healthgene, Optigen, Vetgen
	Ирландский рыже-белый сеттер	Optigen
	Венгерский куvas	Optigen
	Лабрадор ретривер	Optigen
	Ланкаширский хилер	Optigen
	Лапландская пастушья собака	Optigen
	Мастиф	Optigen
	Миниатюрная длинношерстная такса	AHT
	Миниатюрный пудель	Optigen
	Карликовый шнауцер	Optigen
	Новошотландский утиный ретривер	Optigen
	Португальская водная собака	Optigen
	Самоедская лайка	Optigen
	Сибирский хаски	Optigen
	Слюги	AHT, Optigen
	Шведский лаппхунд	Optigen
	Карликовый пудель	Optigen
Дефицит пируват дегидрогеназо-фосфатазы	Кламбер-спаниель	GT
	Суссекс-спаниель	GT
Дефицит пируваткиназы	Басенджи	Healthgene, Optigen, PennGen, Vetgen
	Бигль	PennGen
	Керн-терьер	PennGen
	Чихуахуа	PennGen
	Эскимосская лайка	PennGen
	Такса	PennGen
	Вест-хайленд-уайт-терьер	AHT, DDC, Healthgene, PennGen
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	Бассет-хаунд	PennGen
	Вельш-корги	PennGen
Болезнь фон Виллебранда	Бернский зенненхунд	Finnzymes, Vetgen
	Дрентская куропаточная собака	Vetgen
	Доберман пинчер	Finnzymes, Vetgen
	Немецкий пинчер	Vetgen
	Ирландский рыже-белый сеттер	AHT
	Керри-блю-терьер	Finnzymes, Vetgen
	Манчестерский терьер	Finnzymes, Vetgen
	Пемброк-вельш-корги	Finnzymes, Vetgen
	Папильон	Finnzymes, Vetgen
	Все пудели	Finnzymes, Vetgen
	Шотландская овчарка	Vetgen
	Шотландский терьер	Vetgen

Веб-сайты, на которых приведена детальная информация о вышеупомянутых тестах:

AHT: <http://www.aht.org.uk/>

DDC: <http://www.vetdnacenter.com/canine-disease-test.html>

Finnzymes:

http://diagnostics.finnzymes.fi/index.php?lang=en&page=canine_inherited_disease

GT: <http://www.gtg.com.au/AnimalDNATesting/index.asp?menuid=080.150.010>

Healthgene: http://www.healthgene.com/canine/genetic_dna_testing.asp

Optigen: <http://www.optigen.com/>

PennGen:

<http://w3.vet.upenn.edu/research/centers/penngen/services/alldiseases.html>

Vetgen: <http://www.vetgen.com/canine-services.html>

WSUCVM: <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/>

Эффективен вариант, когда всех носителей исключают из племенного разведения, и частота носительства мутации станет ниже 5% (по результатам тестирования). Но если популяция собак определенной породы содержит значительное количество носителей, удаление всех носителей из популяции может негативно повлиять на общее состояние здоровья последующих поколений, потому что сокращается генофонд. Таким образом, искореняется определенное заболевание, но при этом повышается пропорция животных, имеющих другие мутации. При высоком носительстве целесообразно

проводить медленное, охватывающее многие поколения устранение мутации, которая вызывает заболевание, что позволит поддержать большее генетическое разнообразие породы.

В качестве примера успешной схемы генетического скрининга можно привести программу, с помощью которой в Великобритании проводится оздоровление популяции ирландского сеттера от ауто-сомно-рецессивной болезни — лейкоцитарной недостаточности собак (CLAD). Эта болезнь сопровождается угнетением иммунитета животных, что

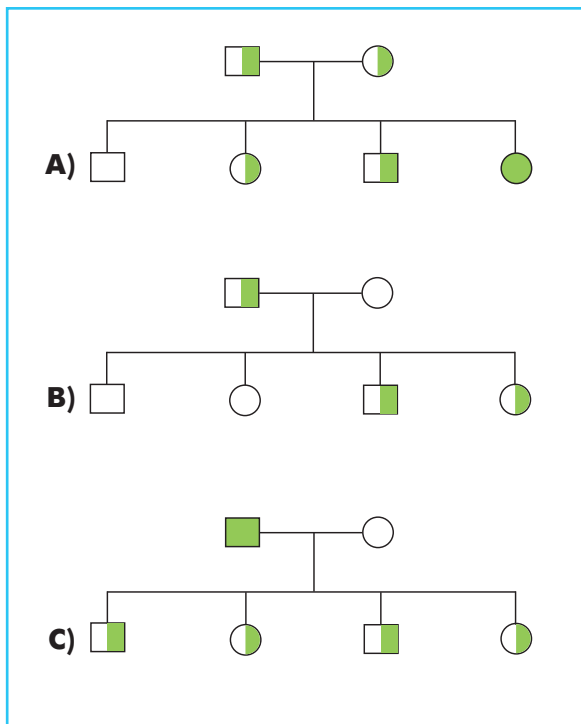
Рисунок 1.

Селективное разведение, проведенное с использованием результатов генетического тестирования на наследственное заболевание, передаваемое рецессивным путем.

На схеме **A** — ситуация, предполагающая спаривание двух носителей мутации (наполовину заштрихованные фигуры). Половина щенков окажутся носителями мутации (наполовину заштрихованные фигуры), четверть — не получат ее (незаштрихованная фигура) а оставшаяся четверть приплода заболевает (заштрихованный круг).

На схеме **B** показаны результаты вязки носителя со свободной от мутации собакой. В этом случае в потомстве нет больных животных, но половина щенков являются носителями мутации, а вторая половина — свободна от нее. Тестирование потомства позволяет выявить, какие из щенков генетически благополучны и могут быть использованы для племенной работы.

На схеме **C** рассматривается спаривание больной собаки со здоровой и не имеющей мутации. В полученном приплоде нет больных животных, но он полностью состоит из носителей мутации. Этих носителей мутации в дальнейшем можно будет вязать так, как показано на схеме **B**, чтобы получить свободных от мутации собак.

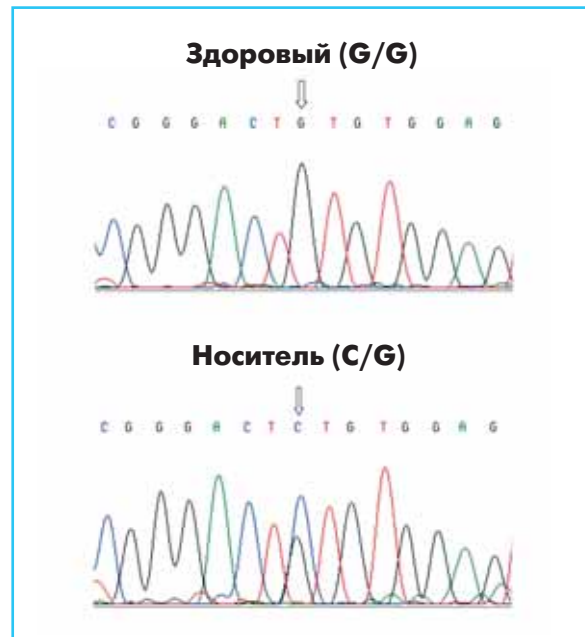


вызывает их гибель в течение нескольких месяцев. После того, как удалось установить мутацию, ответственную за развитие болезни (6) (см. **рисунок 2**, где демонстрируются результаты тестирования), Клуб собаководства Великобритании и Ассоциация племенного разведения ирландского сеттера утвердили схему оздоровления от патологии. Она была рассчитана на 5 лет, и в течение этого периода продолжали вязать собак-носителей мутации, регистрируя результаты вязки. Программа завершилась в июле 2005 года, а теперь могут быть зарегистрированы только те собаки, которые прошли тестирование и не имеют мутацию, ответственную за возникновение CLAD, или потомство таких родителей. Таким способом племенные заводчики освободили популяцию ирландского сеттера от смертельно опасного наследственного заболевания, не сократив ее генетического разнообразия. Одними

Рисунок 2.

Секвенирование ДНК ирландского сеттера на наличие мутаций, ответственных за развитие CLAD.

Стрелками показана единственная нуклеотидная замена, являющаяся причиной этого летального заболевания. У здоровых собак обе копии их гена CD18 содержат гуанин (G, черный пик), в то время как у носителей мутации имеются оба нуклеотида — цитозин (C, голубой пик) и гуанин (G, черный пик). Тест обеспечивает точное выявление носителей опасной мутации.



из важнейших условий успеха такой схемы являются регистрация и доступность всех результатов тестирования для племенных заводчиков. Для этого Клуб собаководства Великобритании не только размещает результаты исследований на CLAD на своем сайте, но и регулярно публикует их в специальных бюллетенях. Эти данные также фиксируют отметкой о благополучии по CLAD при оформлении щенкам регистрационных сертификатов.

Вполне вероятно, что в будущем удастся реализовать и многие другие схемы избавления чистопородных и помесных популяций собак от опасных наследственных болезней посредством селективного разведения.

■ Установление происхождения помесных собак

Формирование чистой породы собак обычно начинается с небольшого количества животных. Затем следует период интенсивного инбридинга, в результате чего возникает ситуация, при которой громадные межпородные фенотипические различия сочетаются с высоким уровнем генетической гомологии внутри каждой из пород. Пользуясь первоначальными результатами секвенирования генома собак, ученые из Центра по уходу и кормлению домашних животных WALTHAM выявили около 1500 SNP во всех 38 аутосомах, с помощью

которых можно идентифицировать геном 120 наиболее популярных пород собак (Пол Джонс, персональное сообщение). Пробы для этого исследования брали у собак из Великобритании и США. Интересно, что популяции некоторых пород (например, ирландского терьера и гордон сеттера) имели генетические различия в зависимости от страны происхождения. У других пород (немецкая овчарка, бородатая колли и др.) генетические различия английской и американской популяций были незначительными.

Результаты проведенных исследований показали, что имеются специфические SNP, позволяющие различать собак разных пород с высокой степенью точности. Затем ученые исследовали пробы, взятые от помесных собак с целью определения их породной принадлежности. В большинстве случаев это было возможно. Коммерческий тест Wisdom

MX Panel, который использует определенный набор маркеров SNP, доступен в компании Mars Veterinary (<http://www.marsveterinary.com/>). Тест Wisdom MX позволяет владельцам помесных собак узнать больше о происхождении своих питомцев. С его помощью удастся выявить породы, если они составляют более 12,5 % от всего генотипа. Эти результаты помогают владельцу лучше понять, какими физическими качествами обладает его питомец, каковы его потребности в рационе и физических нагрузках, как лучше подойти к его дрессировке. Важно также и то, что результаты тестирования помесных собак могут стать основой мощной стратегии картирования генома этого вида животных и диагностики его наследственных болезней с помощью идентификации SNP, ассоциированных у помесных собак с определенными физическими характеристиками или болезнями.

Литература

1. Wayne RK. Molecular evolution of the dog family. *Trends in Genetics* 1993; **9**: 218-224.
2. Neff MW, Rine J. A fetching model organism. *Cell* 2006; **124**: 229-231.
3. Langford CF, Fischer PE, Binns MM, et al. Chromosome-specific paints from a high-resolution flow karyotype of the dog. *Chromosome Research* 1996; **4**: 115-123.
4. Neff MW, Broman KW, Mellersh CS, et al. A second-generation genetic linkage map of the domestic dog, *Canis familiaris*. *Genetics* 1999; **151**: 803-820.
5. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005; **438**: 803-819.
6. Kijas J, Bauer Jr TR, Gafvert S, et al. A missense mutation in the β -2 integrin gene (ITGB2) causes Canine Leukocyte Adhesion Deficiency. *Genomics* 1999; **61**: 101-107.

Нутригенетика: роль и применение в кормлении и охране здоровья домашних животных



Британи М. Вестер
Brittany M. Vester, MS

Факультет наук о животных, отделение кормления и клинической ветеринарии Университета шт. Иллинойс, Урбана, США

Британи М. Вестер весной 2004 года окончила Университет Purdue со степенью бакалавра наук о животных. В декабре 2006 года она получила в Университете шт. Иллинойс степень магистра наук о животных со специализацией в области кормления мелких домашних животных. В настоящее время работает над докторской диссертацией под руководством д-ра Келли С. Свансона. Ее научно-исследовательская работа сфокусирована на изучении высокопротеинового кормления и его влияния на домашних и диких экзотических животных семейства кошачьих.

Келли С. Свансон
Kelly Swanson, PhD

Факультет наук о животных, отделение кормления и клинической ветеринарии Университета шт. Иллинойс, Урбана, США

Д-р Свансон получил в Университете шт. Иллинойс в 2002 году степень PhD за исследования в области диетологии. После стажировки при окончании университета Келли Свансон там же прошел еще одну стажировку, изучая функции генов. В 2004 году его пригласили на должность ассистента профессора факультета наук о животных Университета шт. Иллинойс. В настоящее время д-р Свансон также является сотрудником отделения кормления и клинической ветеринарии, занимается исследованиями патологий кишечника, регуляции аппетита, ожирения, влияния питательных веществ на экспрессию генов у собак и кошек. Помимо научно-исследовательской работы он преподает, обучая студентов первого курса основам кормления, а готовящихся к защите студентов и получивших диплом специалистов — более узким аспектам кормления домашних животных.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- ▶ Полностью расшифрован геном собаки, близится к завершению аналогичная работа, проводимая с геномом кошки.
- ▶ Идентификация однонуклеотидных полиморфных изменений генома (SNP), формирующих ответ организма на поступление в него питательных веществ или лекарственных препаратов, даст возможность ученым и ветеринарным врачам определять состав рационов, в полной мере соответствующих генотипу, выявлять популяции домашних животных, предрасположенных к тем или иным болезням, и эффективнее лечить больных пациентов.
- ▶ Эпигенетическая наследственность сохраняется в ряде поколений и может определять характер ответа организма животных на специфические компоненты рациона.
- ▶ В настоящее время доказано, что питательные вещества могут влиять на экспрессию генов, в том числе на синтез (транскрипцию) и процессинг мРНК, образование белков (трансляцию) и посттрансляционные модификации, определяя тем самым метаболический статус животного.
- ▶ Дальнейшие исследования позволят составлять рационы, в полной мере соответствующие генотипу животных; для мелких домашних животных будут применяться биомаркеры, обеспечивающие возможность осуществления ранней диагностики болезней, а также новые способы их лечения.

Значение терминов

Нутригенетический эффект	Воздействие генотипа на абсорбцию, метаболизм, транспортировку и экскрецию питательных веществ
Нутригеномический эффект	Воздействие питательных веществ на экспрессию генов
Однонуклеотидное полиморфное изменение генома (SNP)	Единственная замена нуклеотида в ДНК-последовательности гена
Эпигенетические изменения	Стабильные наследуемые изменения экспрессии генов, которые не зависят от изменений последовательности нуклеотидов в ДНК

Введение

Мелкие домашние животные (собака и кошка) являются уникальными моделями для проведения исследований в области ветеринарии и диетологии. Прежде всего это связано с их склонностью к многочисленным метаболическим идиосинкразиям. Во-вторых, кормление собак и кошек и уход за ними организуют таким образом, чтобы увеличить продолжительность их жизни, а не повысить продуктивность (среднесуточный привес, конверсию корма и т.д.), в отличие от сельскохозяйственных животных. Более того, владельцы животных продолжают «очеловечивать» своих питомцев и не жалеют средств, стремясь помочь своим домашним любимцам быть здоровыми и счастливыми. Если принять все это во внимание, то не вызовет удивления тот факт, что подходы к кормлению и обеспечению здоровья домашних животных представляют собой зеркальное отражение принципов, укоренившихся в медицине. Например, многие проводимые в настоящее время научно-исследовательские программы предусматривают тестирование «функциональных» ингредиентов рациона, изучение влияния получаемых от матери питательных веществ, особенностей поддержания здоровья в старости, а также роли питания в профилактике и лечении болезней. Теперь, когда наступила эра новых направлений в генетике, выявление потребностей животного в пи-

тательных веществах стало базироваться не только на возрастном или физиологическом критерии, но и с учетом особенностей его генотипа.

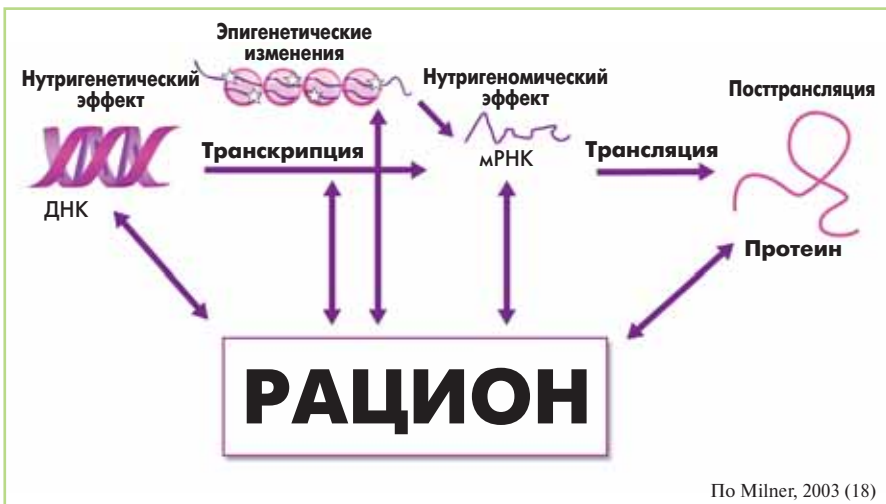
Благодаря своему значению как биомедицинской модели, собака стала первым животным (из числа не относящихся к грызунам), у которой полностью расшифровали геном. Это было сделано в июле 2004 года усилиями ученых Национального института здоровья (NIH), получивших первую расшифровку генома собаки.

В дальнейшем удалось установить особенности нуклеотидной последовательности и картировать однонуклеотидные полиморфные изменения генома нескольких пород собак (1). Хотя в работе с геномом кошки пока не достигнуто таких успехов, как в случае расшифровки генома собаки, но и в этом направлении уже есть существенные подвижки. Оба проекта стали важными этапами изучения мелких домашних животных и развития ветеринарии в целом. В дополнение к полученной важной информации о геноме собаки и кошки были разработаны новые методы молекулярной биологии, компьютерной науки и биоинформатики, а еще одним мощным инструментом в руках исследователей стала нанотехнология. Ученые будут использовать эти методы в течение ряда ближайших лет для изучения кормления мелких домашних животных и обеспечения их здоровья.

Кормление, вероятно, является наиболее важным из числа внешних факторов, влияющих на фенотип (физические характеристики) животных. Не только геном (ДНК) животных определяет то, как организм будет реагировать на рацион, но и последний оказывает влияние на экспрессию генов, в т.ч. на транскрипцию (синтез мРНК), процессинг и транспорт мРНК, трансляцию (синтез белков) и их посттрансляционную модификацию (рисунк 1). Более того, новые открытия в области эпигенетики показали, что обеспечение питательными веществами плода и/или животного в начале постнатального периода

может оказывать огромное влияние на его обмен веществ на протяжении всей жизни, а также на подверженность болезням. Хотя нутригеномика еще только формируется как наука, ее важность уже стала очевидной. В данной статье пойдет речь об основных механизмах взаимодействия питательных веществ и генов: мы приведем несколько примеров и обсудим возможность применения этих знаний в области обеспечения здоровья домашних животных и профилактики их болезней.

Рисунок 1. Взаимодействие рациона и гена.



По Milner, 2003 (18)



(© Hermeline / Aniwa)

Рисунок 2.
Бедлингтон терьер.

■ Нутригенетика

Хотя в настоящее время довольно хорошо описаны процессы абсорбции, метаболизма, выделения из организма питательных веществ, остаются малоизученными факторы, определяющие значительную вариативность перечисленных процессов у разных членов популяций собак и кошек. Генетические различия особей могут служить одним из первичных факторов, ответственных за такую вариативность. Нутригенетическим воздействием можно назвать влияние генотипа на абсорбцию, метаболизм, транспортировку и выделение из организма компонентов рациона. Реакция животного на ту или иную составную часть рациона может, к примеру, зависеть от нуклеотидной последовательности его ДНК, аминокислотной последовательности и структуры белков, синтез которых кодируется генами, влияющими на процессы абсорбции и метаболизма питательных веществ.

Нуклеотидная последовательность ДНК может меняться несколькими путями. Один из наиболее простых известных механизмов состоит в одонуклеотидном полиморфном изменении генома, сущностью которого состоит в замене одного нуклеотида другим, что обуславливает как бы «вариации рецепта» (2). Каждый ген является таким «рецептом» и кодирует информацию об одном специфическом белке (или их группе), выполняющем определенную биологическую функцию. В зависимости от типа SNP и его положения в ДНК возможны самые разнообразные последствия для фенотипа: тяжелые, легкие и не обнаруживаемые. Появление многих SNP может не повлечь за собой выраженного биологического эффекта, но в ряде случаев это ведет к изменению «рецепта», влияя на количество и тип образуемых белков. Даже если последствия возникновения SNP остались неясными, оно может стать причиной дополнительных эффектов и значительного изменения функционального состояния синтезируемого белка, и от этого может зависеть ответ собаки или кошки на прием определенного корма или предрасположенность животного к болезням. Эта область знаний еще только начинает развиваться, однако большое значение профиля SNP больше ни у кого не вызывает сомнений, и данная

проблема интенсивно изучается у людей, мелких домашних и сельскохозяйственных животных.

В процессе изучения генома человека обнаружили многочисленные SNP. Предполагается, что они ассоциированы с предрасположенностью к болезням и многие из них присущи и мелким домашним животным. Одним из примеров служит связь экспрессии интерлейкина IL-1 с инцидентностью воспалительных заболеваний. У людей встречаются специфические изменения гена IL-1, которые вызывают повышенный риск развития таких патологий, как болезнь Альцгеймера, периодонтит, сердечный приступ. Воспаление служит важным компонентом многих хронических болезней, в том числе тех, которые часто встречаются у мелких домашних животных, — это ожирение, диабет, периодонтит, артриты, энтериты. Изучение вариативности генотипа, в том числе профиля SNP, является одной из наиболее важных задач при разработке эффективных стратегий лечения и профилактики болезней человека и мелких домашних животных. На проведение таких исследований затрачивается много времени и средств, но их результаты вполне окупают затраты, а следовательно, эти исследования целесообразны.

Хотя в настоящее время распознаны далеко не все возможные SNP, а значение большинства известных SNP остается неясным или они недостаточно описаны, на ряде примеров можно показать возможность практического применения такой информации в будущем. Один из наиболее ярких примеров — медный токсикоз бедлингтон терьера (рисунок 2). Это заболевание изучали в течение многих десятилетий, однако только сейчас исследователи установили, что оно вызывается мутациями гена MURR1. Идентифицировано несколько генетических вариантов (то есть SNP) этого гена, при котором развивается медный токсикоз (3). Мутации гена MURR1 ведут к нарушению метаболизма меди, что сопровождается ее аккумуляцией в паренхиме печени и влечет за собой развитие токсикоза. До того, как стало известно о генетической природе данной патологии, лучшим методом ее диагностики было определение концентрации меди в печени у собак в возрасте 1 года. Однако такая информация бывает запоздалой, так как у животных в таком возрасте концентрация меди может достигать очень опасного для их жизни уровня. Кроме того, поскольку мутация только одного аллеля гена MURR1 не влечет за собой повышения концентрации меди в печени, то данный метод не позволяет выявлять носителей мутаций, вызывающих медный токсикоз.

Учитывая современные данные об этой болезни, можно утверждать, что генетическое тестирование собак на наличие мутаций гена MURR1 позволит выявлять больных животных и носителей опасной мутации. Если его проводить недавно родившимся щенкам, то у владельцев и ветеринарных врачей будет возможность своевременно внести изменения в состав рациона. Это всего лишь один пример взаимодействия генов и питательных веществ, а также того, как оно может влиять на здоровье и продолжитель-

ность жизни животных. Чем шире спектр таких выявленных взаимодействий, тем эффективнее становятся рационы, усложняется их состав, они более соответствуют генотипу животных.

Многие другие SNP, обнаруженные в геноме собак и кошек, не обязательно связаны с кормлением, но могут быть важны для здоровья животных и играть роль в развитии болезней или оказывать влияние на селекционные критерии. Ниже приведено несколько примеров. Сиа́мские кошки имеют специфический фенотип — светлое тело и интенсивно окрашенная маска на морде, лапах и хвосте. Это окрас колор-пойнт, который является одним из вариантов неполного альбинизма. Недавно проведенное исследование выявило, что мутации гена тирозиназы обуславливают окрас шерсти кошек сиа́мской и бурманской пород (**рисунок 3**). У бурманской кошки наблюдается повышенная пигментация туловища (4). Оказалось также, что мутации, ответственные за сиа́мский окрас, очень чувствительны к температуре — пигментация развивается лишь в тех частях тела, которые имеют наименьшую местную температуру. У бурманской кошки они, напротив, проявляют меньшую чувствительность к температуре; вот почему у этой породы при мутации гена тирозиназы окрас практически равномерный по всей поверхности тела.

Ряд исследований был проведен с целью изучения иммунной функции у собак при различных изменениях генома. Такие исследования дают возможность выявлять отдельных особей или их группы, проявляющие повышенную чувствительность к болезни, или тех, которые имеют пониженный иммунитет к инфекциям. Гены основного комплекса гистосовместимости собак (DLA) считают высокополиморфными. Изучение основного комплекса гистосовместимости типа II выявило его значительные различия у собак разных пород (5). Сравнение этого комплекса генов у собак и волков дало основания считать, что в процессе эволюции происходила селекция входящих в его состав генов. Более того, активное участие человека в

племенном разведении собак повлекло за собой значительные ограничения разнообразия генома, в т.ч. вызвало изменения генов данного комплекса, и вследствие этого некоторые породы собак стали более восприимчивыми к определенным болезням (5).

Обширные фармакогенетические исследования проводятся также в области изучения реакций пациентов на лекарственные препараты. Точно установлено, что существуют генетические изменения, которые оказывают негативное влияние на метаболизм лекарственных препаратов. Основываясь на генетическом профиле по данному критерию всех пациентов в медицине делят на несколько групп — проявляющих плохой, удовлетворительный, интенсивный и чрезмерный метаболизм (6). Дозировку и форму выпуска ряда уже имеющихся на рынке лекарственных препаратов возможно подбирать в индивидуальных случаях в соответствии с результатами фармакогенетических исследований. В будущем такой подход будет шире применяться в медицине, а также распространится и на лекарственные препараты, применяемые для мелких домашних и продуктивных животных.

У собак изучается ряд генов, ассоциированных с метаболизмом лекарственных препаратов (например, ген ферментов цитохром P450). При исследовании функции одного из таких генов (CYP1A2) у собак установили, что в его кодирующей части встречаются SNP (7). Данный ген экспрессируется в печени и служит важным фактором, определяющим метаболическую способность этого органа у собаки и человека. Некоторые мутации этого гена становятся причиной перехода его в нефункциональное состояние (7). У собак возможны и многие другие изменения CYP1A2 и других генов CYP, что может активно применяться в фармакогенетике этого вида животных.

В настоящее время имеются коммерческие тест-системы (микрочипы), предназначенные для обнаружения SNP у собак, но документированных результатов их применения пока нет. По мере того, как исследования, проводимые с использованием таких тестов и других методов генетического картирования, будут выявлять новые SNP, стратегия скрининга генома станет играть всю большую роль при выборе рациона и/или лекарственных препаратов для домашних животных. Хотя на пути широкого применения таких методов для генетического скрининга мелких домашних животных могут возникать проблемы этического плана, тем не менее, они принесут большую пользу ветеринарным врачам и владельцам животных. Генетическое тестирование позволяет принимать обоснованные решения при проведении племенного разведения животных, и со временем благо-



(© Lanceau)

Рисунок 3.

Сиа́мская кошка



(© Hermeline/Aniwa)

Бурманская кошка

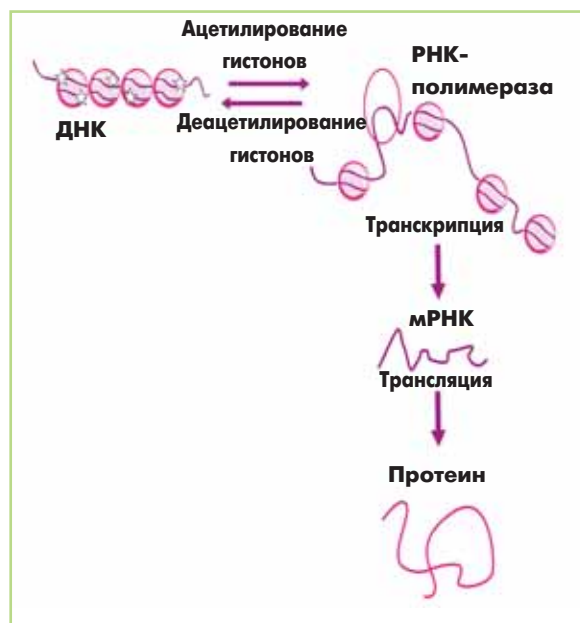
даря его применению станет возможным предотвратить возникновение тяжелых генетических нарушений и снизить частоту распространения генов, ассоциированных с наследственными болезнями, не оказывая негативного влияния на генетическое разнообразие популяции чистопородных животных (8). Для предотвращения роста в популяциях мелких домашних животных числа особей, предрасположенных к болезням, могут также быть использованы фармако- и нутригенетические методы. Каждое открытие в данной области приближает нас к переходу на индивидуальное кормление и лечение собак и кошек, как это принято в медицине.

■ Эпигенетическая наследственность и метаболическое программирование

Взаимодействие питательных веществ и генов может также иметь эпигенетические механизмы, которые являются одним из двух первичных способов регулирования экспрессии генов. Эпигенетическое регулирование обеспечивает стабильный и наследуемый в поколениях контроль экспрессии генов. Несмотря на возможность эпигенетических модификаций сохраняться после репликации, такие изменения экспрессии генов и ее регулирования не зависят от нуклеотидной последовательности ДНК. На эпигенетическую наследственность оказывают влияние многочисленные факторы, в том числе рацион и концентрация гормонов в период внутриутробного развития и в дальнейшем на протяжении всей жизни. Большая часть известных эпигенетических модификаций ассоциирована с особенностями метилирования ДНК. Обобщая сказанное выше, метилирование генома в участке, прилежащем к промоторам генов, влечет за собой репрессию транскрипции последних («замолкание» генов). На уровень транскрипции может также оказывать влияние характер метилирования гистонов (рисунк 4).

Недавно проведенные исследования выявили связь эпигенетической наследственности с обменом веществ особей в течение их жизни, и этот процесс получил название «метаболическое программирование». Учитывая важность влияния питательных веществ на эпигенетическую наследственность, связанную с такими хроническими болезнями, как ожирение, диабет, нарушения сердечной деятельности и поведения, ученые продолжают интенсивно изучать данный тип наследственности. Эксперименты, проводимые на первом этапе ее изучения, были направлены исключительно на снабжение питательными веществами организма во время внутриутробного периода развития. Они показали, насколько важно обеспечение беременной матерью питательными веществами своих плодов. Однако в дальнейшем стало ясно, что питание организма в пренатальный и постнатальный периоды вносит свой вклад в эпигенетическое метаболическое программирование.

Рисунок 4. Эпигенетические механизмы экспрессии генов



Наблюдение за голландцами, пережившими голодные времена Второй мировой войны, убедительно продемонстрировало не только важное значение обеспечения питательными веществами в пренатальный и постнатальный периоды, но и показало, что это влияние продолжает проявляться в нескольких поколениях (9). Среди детей с пониженной массой тела, рожденных женщинами, которые получали недостаточно пищи во время беременности, отметили после достижения половой зрелости рост инцидентности ожирения, непереносимости глюкозы и гипертонии (10, 11). Наиболее важным результатом этих исследований стал вывод о том, что риск возникновения перечисленных болезней продолжал оставаться повышенным в третьем поколении находившихся под наблюдением людей (т.е. внуков тех женщин, которые пережили голод). Таким образом, можно считать доказанным, что рацион беременных матерей оказывает влияние не только на их детей, но и на последующие поколения потомков. Многочисленные эксперименты, проведенные на крысах, дали аналогичные результаты и позволили начать изучение механизмов эпигенетического наследования.

Хотя исследования, проводившиеся на протяжении нескольких десятилетий, убедительно свидетельствуют о важнейшем значении хорошего кормления беременных кошек и собак, в этой области еще очень много остается непонятным. И поскольку данные проблемы пока недостаточно изучены, это отражается на рекомендациях по кормлению для беременных и лактирующих собак и кошек, которые остаются плохо обоснованными, а количество имеющихся в продаже промышленных кормов для домашних животных в эти периоды — весьма ограниченным. Нет также четких рекомендаций по кормлению растущих щенков и котят, которые были бы разработаны на основании изучения влияния питания в этот период на здоровье животных в течение всей их последующей жизни. Принимая во внимание пос-

ледние достижения эпигенетики, в том числе возможность оценки уровня метилирования ДНК, следует предполагать, что в будущем мы сможем значительно продвинуться в области изучения метаболического программирования.

■ Регулирование экспрессии генов питательными веществами — нутригеномика

Экспрессия генов может также регулироваться через активаторы и репрессоры транскрипции ДНК; данный механизм, в отличие от эпигенетических модификаций, носит нестабильный характер. Например, на функционирование генов, ассоциированных с обменом жиров, оказывают влияние такие факторы, как источники энергии (жиры, углеводы) и уровень потребления корма (голодание, кормление) (12). Таким образом, уровень потребления питательных веществ может повлиять на количество синтезируемых ферментов посредством значительного изменения интенсивности транскрипции кодирующих их генов.

До недавнего времени считали, что ассоциированные с кормлением изменения экспрессии генов преимущественно происходят под влиянием гормонов или нервной системы. Однако недавно проведенные исследования показали, что макронутриенты (например, глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты) и микронутриенты (например, железо, цинк и витамины) способны регулировать экспрессию генов. Известен также ряд биологически активных компонентов корма, включая каротиноиды, флавоноиды, монотерпены и феноловые кислоты, которые, по всей видимости, непосредственно воздействуют как транскрипционные факторы на экспрессию генов (13).

Питательные вещества могут влиять на экспрессию генов прямым и косвенным путями. Большая часть примеров, приведенных выше, осуществляется по прямому пути регулирования. Однако ряд питательных веществ, например, диетическая клетчатка, ферментируемая кишечными бактериями, служит источником образования таких компонентов, как короткоцепочечные жирные кислоты. Эти промежуточные продукты метаболизма могут действовать как вторичные источники информации, влияющие на экспрессию генов. К сожалению, в данной области проведено ограниченное количество исследований, но растет интерес к свойствам ферментируемой клетчатки и ее влиянию на организм. Эти первоначальные сообщения напомнили ученым и ветеринарным врачам о том, что мы должны учитывать не только прямое действие рациона на животное, но также вызываемые им изменения кишечной микрофлоры и влияние этих изменений на организм.

В отличие от подходов к тестированию эпигенетической наследственности, которое может потребовать длительных экспериментов с участием нескольких поколений, установить изменения транскрипции и трансляции, возникающие под воздействием питательных веществ, можно за относительно короткое

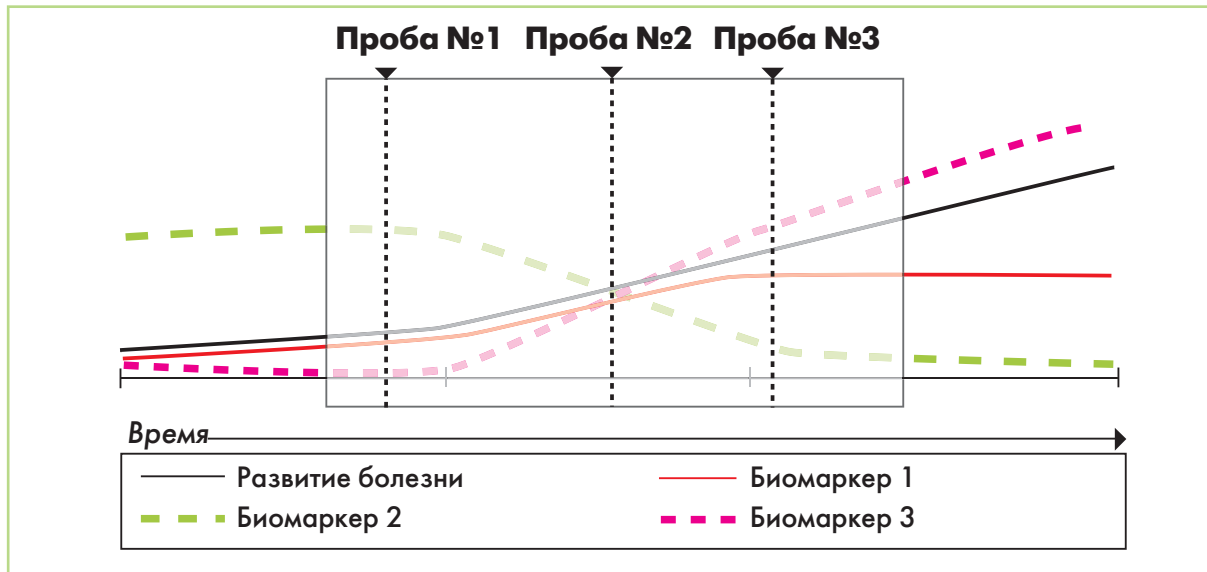
время. Различия могут стать заметными после одного кормления или получения тестируемого рациона в течение нескольких дней или недель. Опыты такого рода до недавнего времени были ограничены на собаках и кошках из-за недостаточной информации о последовательности генов этого вида животных. Большая часть исследований также была сфокусирована на ответе одного или небольшого числа генов, ассоциированных с наследственными болезнями или метаболическими процессами.

Недавно достигнутые успехи в расшифровке генома собаки позволили ученым разработать коммерческие микрочипы, благодаря которым можно обнаруживать тысячи продуктов транскрипции генов одновременно, что дает возможность оценить глобальный процесс экспрессии генов. С помощью этих тестов удастся распознавать индивидуальный «метаболический почерк» каждого животного или «почерк» определенных болезней в зависимости от спектра функционирующих генов. Поскольку такие тесты стали доступны совсем недавно, то с их помощью проведено еще слишком мало обследований собак, и особенно недостаточно собрано информации для оценки влияния в области питательных веществ и болезней. Опубликованные данные в основном касаются сравнения экспрессии генов у здоровых и больных собак, включающих тех, которые страдают остеоартритом (ОА) (14), раком (15) и дилатационной кардиомиопатией (DCM) (16) животных. ОА собак приводит к дегенерации хрящей суставов, что создает такие же проблемы, как дисплазия тазобедренных суставов. Молекулярное исследование суставных хрящей позволило выявить ассоциированный с данной патологией ген MIG-6, функции которого меняются под влиянием различных механических нагрузок на суставы (14). В дальнейшем те же авторы с помощью ПЦР, проведенной в режиме реального времени, определили концентрацию продуктов экспрессии этого гена у лабрадоров ретриверов и их помесей с грейхаундами. У них предварительно оценили риск развития остеоартрита на основании балльной оценки при дорсолатеральном подвывихе. Установили, что экспрессия гена MIG-6 повышена у животных, отнесенных к группе повышенного риска развития ОА. Исследователи высказали предположение относительно возможности регулирования этим геном у собак процессов разрушения и образования суставных хрящей (14).

Рак — очень сложное заболевание, затрагивающее многочисленные биологические процессы в организме. В настоящее время для изучения рака собак используются молекулярными методами. Эти исследования направлены в первую очередь на оценку параметров опухолевой ткани в сравнении с нормальной (15).

Другое сложное заболевание, DCM, также недавно стали изучать у собак с помощью методов молекулярной диагностики. Результаты предварительных исследований показали, что экспрессия генов, участвующих в образовании энергии, клеточных сигналов и межклеточных связей, а также формировании структуры клеток снижается у страдающих DCM собак по сравне-

Рисунок 5. Установление биомаркера болезни.



нию со здоровыми животными (16). Гены, ассоциированные с клеточной защитой и ответом на действие стресс-факторов, у больных собак, напротив, активируются.

Эти первые опыты позволили идентифицировать многочисленные гены и механизмы, вовлеченные в развитие рака, ОА и DCM. Поэтому есть надежда, что в ближайшем будущем удастся провести эксперименты, которые прольют свет на патогенез этих болезней и определяют мишени для эффективных средств их лечения.

Очень немного исследований было проведено с помощью молекулярных методов по оценке влияния состава рациона на здоровых животных. Однако они очень важны для полного понимания того, как кормление отражается на здоровье и возникновении патологических процессов. Поэтому наша лаборатория в настоящее время приступила к изучению влияния возраста и рациона на экспрессию генов в клетках многих тканей (включая печень, ободочную кишку, скелетную мускулатуру, кору головного мозга и жировую клетчатку), играющих важную роль в обмене веществ и/или процессах старения. Предварительные результаты этого эксперимента готовятся к публикации; они послужат основой для проведения в будущем нутригеномных исследований на собаках и кошках. Учитывая то, что в настоящее время стали доступны информационные данные об огромном количестве генов собак и кошек, а также молекулярные методы, следует ожидать в ближайшем десятилетии огромных достижений в нутригеномной области исследований. Надо оговориться, что в настоящее время доступны только микрочипы для тестирования экспрессии генов собак, а для кошек они еще находятся в стадии разработки. Как только будет получено больше данных о геноме кошек и возрастет потребность в проведении исследований в данной области, такие диагностикумы немедленно появятся на рынке.

Будущее нутригеномных исследований в клинической ветеринарии

Трудно предсказать, какое влияние в будущем окажут нутригеномные исследования на системы содержания и кормления мелких домашних животных, так как это во многом зависит от наших технологических возможностей в данной области. Экономические, этические и регуляторные факторы определяют интенсивность проведения исследований, спектр применяемых технологий и стратегий. Основными целями являются максимальное улучшение здоровья и продолжительности жизни собак и кошек, а следовательно, наибольшее внимание уделяется стратегиям профилактики, снижения тяжести течения и искоренения болезней. Наиболее вероятно, что в будущем мы станем пользоваться:

- 1) тестированием полного генома животных для того, чтобы избежать или ограничить распространение наследственных болезней, выявлять предрасположенных к ним особей, определять оптимальный состав рациона, наиболее эффективные фармацевтические формы лекарственных препаратов и их дозировку для определенных генотипов;
- 2) биомаркерами, дающими возможность проводить раннюю диагностику болезней и определять важнейшие мишени для лекарственных препаратов;
- 3) нанометодами анализа мельчайших по величине биоптатов и проб крови.

Тестирование полного генома может стать рутинной практикой ветеринарных клиник еще через очень много лет, но этот метод окажет огромное влияние на здоровье мелких домашних животных уже в самое ближайшее время. Сейчас известно свыше 400 наследственных болезней собак, а у кошек их число составляет 250, причем об этиологии многих из них стало известно только после осуществления тщательной работы по

исследованию генома (17; <http://omia.angis.org.au/>). Скрининг генома племенных животных и проведение вязок только тех из них, которые прошли проверку на отсутствие мутаций генов, ассоциированных с болезнями, позволит искоренить многие из последних. Однако из-за возможности сужения генетического разнообразия животных внутри пород, как это происходило в процессе выведения многих из них, такой метод предотвращения болезней может быть неприемлемым или нежелательным. В таких случаях своевременный перевод животных на специальный режим кормления, как это практикуется при медном токсикозе, может обеспечить контроль течения наследственных болезней или уменьшить риск их возникновения. Генетический скрининг обеспечивает также важной информацией об оптимальных дозировке и формах лекарственных препаратов.

Наследственные болезни представляют серьезную проблему для многих пород собак и кошек, оказывая негативное влияние на здоровье и продолжительность жизни животных. Большинство из этих болезней являются полифакторными: они возникают из-за изменений генома, но на их патогенез оказывают влияние такие факторы, как возраст, пол и воздействие внешней среды, в том числе рацион, который играет в тех процессах огромную роль. Для болезней, которые не так легко диагностировать посредством одного только генетического тестирования, применение с этой целью биомаркеров имеет большое значение. Геномные биомаркеры позволяют диагностировать наследственные болезни задолго до их клинического проявления, поскольку они предназначены для обнаружения и идентификации специфических био-

логических мишеней. В настоящее время наша лаборатория занимается поиском биомаркеров, концентрация которых может либо возрастать, либо уменьшаться по мере развития наследственных болезней (рисунк 5), что создает новые возможности для диагностики последних.

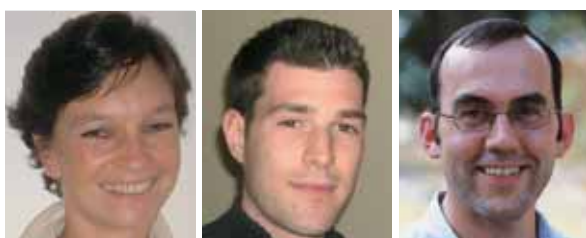
Достижения нанотехнологии дополняют вышеупомянутые стратегии профилактики и лечения наследственных болезней. Уже сейчас имеется возможность проводить ДНК-тестирование и анализы экспрессии генов с использованием маленьких фрагментов биопсированных тканей или проб крови. В будущем тестирование мельчайших проб биологических материалов еще более совершенствуется. Минимальная инвазивность процедур по взятию таких проб открывает новые перспективы исследований и использования таких методов в ветеринарной практике.

В наше время собак и кошек все чаще считают членами семей, поэтому не удивительно, что для их кормления и лечения очень много перенимается из практики составления рационов и лечения людей. Выявление SNP, характера метилирования ДНК и экспрессии генов, а также изменений, возникающих в организме при различных режимах кормления и/или болезнях, требует значительных затрат времени и финансов, но приносит огромную пользу. По мере развития новых и инновационных технологий начнет снижаться стоимость таких методов диагностики наследственных болезней, достижения геномной биологии будут получать все более широкое применение в научно-исследовательской работе и клинической практике.

Литература

1. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotypes structure of the domestic dog. *Nature* 2005; **438**: 803-819.
2. Debusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, et al. Nutritional genomics in practice: Where do we begin? *J Am Diet Assoc* 2005; **105**: 589-598.
3. Klomp AE, van de Sluis B, Klomp LW, et al. The ubiquitously expressed MURR1 protein is absent in canine copper toxicosis. *J Hepatol* 2003; **39**: 703-709.
4. Lyons LA, Imes DL, Rah HC, et al. Tyrosinase mutations associated with Siamese and Burmese patterns in the domestic cat (*Felis catus*). *Anim Genet* 2005; **36**: 119-126.
5. Kennedy LJ, Barnes A, Happ GM, et al. Evidence for extensive DLA polymorphism in different dog populations. *Tissue Antigens* 2002; **60**: 43-52.
6. Service RF. Going from genome to pill. *Science* 2005; **308**: 1858-1860.
7. Mise M, Hashizume T, Matsumoto S, et al. Identification of non-functional allelic variant of CYP1A2 in dogs. *Pharmacogenet* 2004; **14**: 769-773.
8. Bell, JS. Genetic testing and counseling: A Trojan horse for dog and cat breeds? *Proceedings from the Third International Conference: Advances in Canine and Feline Genomics*. Davis, CA, August 2-5, 2006.
9. Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal *in utero* exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; **6**: 240-253.
10. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; **295**: 349-353.
11. Ravelli GP, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose intolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; **351**: 173-177.
12. Salati LM, Szeszel-Fedorowicz W, Tao H, et al. Nutritional regulation of mRNA processing. *J Nutr* 2004; **134**: 2437S-2443S.
13. Milner JA. Molecular targets for bioactive food components. *J Nutr* 2004; **134**: 2492S-2498S.
14. Mateescu RG, Todhunter RJ, Lust G, et al. Increased MIG-6 mRNA transcripts in osteoarthritic cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **332**: 482-486.
15. Thomas R, Riegler H, Ostrander EA, et al. A canine cancer gene microarray for CGH analysis tumors. *Cytogenet Genome Res* 2003; **102**: 254-260.
16. Oyayma MA, Chittur S. Genomic expression patterns of cardiac tissue from dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2005; **66**: 1140-1155.
17. Switoniski M, Szczeral I, Nowacka J. The dog genome map and its use in mammalian comparative genomics. *J Appl Genet* 2004; **45**: 195-214.
18. Milner JA. Incorporating basic nutrition science into health interventions for cancer prevention. *J Nutr* 2003; **133**: 3820S-3826S.

Генетические аспекты болезней почек собак



Кэтрин Лейссол, Янн Кью,
Эрве Лефебр
Catherine Layssol, Yann Queau,
Hervé Lefebvre

Отделение клинических наук Национальной ветеринарной школы в Тулузе, Франция

Кэтрин Лейссол окончила Национальную ветеринарную школу в Тулузе (Франция). На протяжении года она выполняла обязанности ассистента отделения терапии домашних плотоядных. В течение последних 6 лет Кэтрин отвечала за проведение УЗИ в клинике Национальной ветеринарной школы в Тулузе. Она также принимала участие в исследовательском проекте по стандартизации УЗИ почек и потенциального применения данного метода для ранней диагностики субклинических болезней (в первую очередь наследственных болезней) этого органа.

Янн Кью окончил Национальную ветеринарную школу в Тулузе. Он участвует в исследовательском проекте по изучению межпородной вариабельности почечной функции у здоровых собак в питомниках, влияния возраста на почечную функцию, а также стандартизации УЗИ почек.

Д-р Лефебр — ветеринарный врач и профессор физиологии Национальной ветеринарной школы в Тулузе. Получил степень PhD в 1994 году. Является дипломантом Европейского колледжа ветеринарной фармакологии и токсикологии. Эрве Лефебр написал свыше 60 статей и глав из книг. Он изучал функциональные аспекты почек в течение 15 лет. Д-р Лефебр также занимался изучением биологии креатинина и возможностей ранней диагностики хронической почечной недостаточности у разных пород собак на основании оценки уровня его содержания в плазме крови.

Собаки — домашние животные, обладающие значительным генетическим разнообразием (известно свыше 350 пород). Породы отличаются одна от другой по морфологическим критериям, таким как размеры и особенности поведения, определяемым стандартами, которые разработали заводчики. Породы также могут иметь разные физиологические особенности. Однако основные механизмы влияния генов остаются неизвестными. В данной статье собраны известные сведения об их влиянии на функции почек и о генетических основах болезней этого органа.

■ Влияние генов на функции почек

Почки выполняют несколько функций: фильтрации, всасывания, секреции (выполняются почечными канальцами), а также эндокринную (синтез эритропоэтина и кальцитриола) и метаболическую. Пока не ясно влияние генов на эти функции и его диагностическое и клиническое значение (*рисунок 1*).

Клубочковая фильтрация

Проведенные недавно исследования показали, что уровень клубочковой фильтрации, или УКФ (GFR) у собак зависит от величины животных и их породной принадлежности (1). Величину клиренса плазмы крови для экзогенного креатинина в настоящее время считают показателем УКФ. В одном из экспериментов его измерили у 386 здоровых собак разных пород. Средний УКФ составил у этих животных $3 \pm 0,7$ мл/мин/кг массы тела. Отмечено значительное влияние на данный показатель величины собак: чем животное крупнее, тем ниже у него УКФ (*рисунок 2*). У собак также выявили межпородные различия УКФ. Результаты предварительного исследования указывают на то, что гены прямо или косвенно влияют на функциональное состояние почек собак, причем это влияние коррелирует с величиной животных. Пороговая величина УКФ 1,8–2 мл/мин/кг массы тела, ниже которой УКФ считается выходящим за пределы нормы, должна быть снижена для гигантских пород (имеющих массу тела

Рисунок 1.

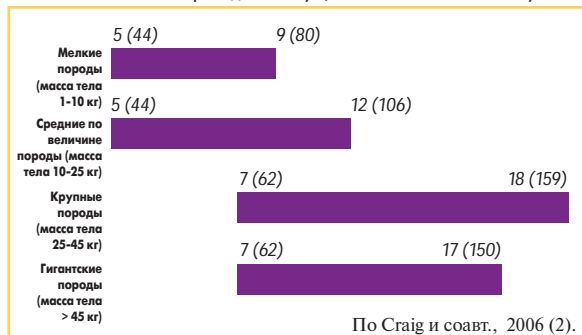
Возможное влияние генетических факторов на физиологию почек.



Рисунок 3.

Влияние величины взрослых собак на нормальный уровень содержания креатинина в их плазме крови.

Значения показателя приведены в мг/л, а в скобках — в мкМоль/л.



>45 кг) и повышена для мелких (с массой тела <10 кг) пород собак (1).

В то же самое время креатинин удаляется из организма собак преимущественно посредством почечной клубочковой фильтрации, а его концентрация в плазме крови здоровых животных зависит от их величины и породы (2). Поэтому содержание креатинина в плазме крови у мелких пород (имеющих массу тела <10 кг) ниже, чем у крупных (с массой тела 30-45 кг) или гигантских (с массой тела >45 кг). Важно учитывать эти различия при постановке диагноза, для чего необходимо точно определить референтные значения данного показателя для всех пород собак. Например, концентрацию креатинина, равную 100 мкМоль/л, в плазме крови мелкой

Рисунок 2.

Влияние размеров взрослых собак на УКФ.

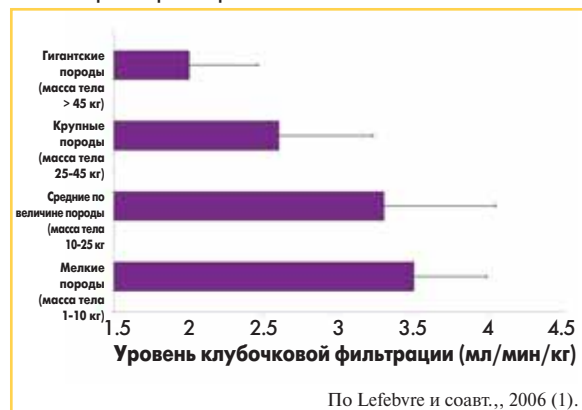
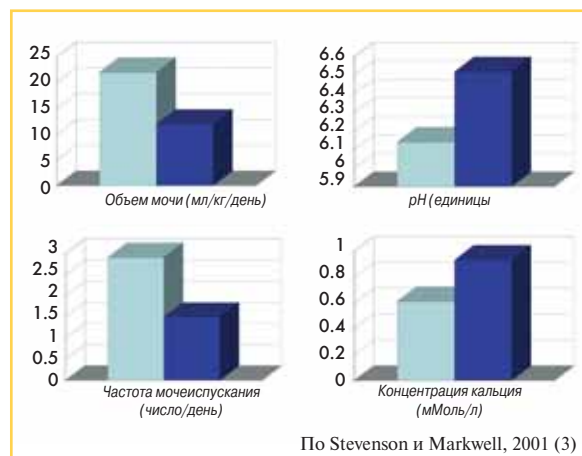


Рисунок 4.

Сравнение числа мочеиспусканий в течение суток, объема мочи, ее pH и концентрации в ней кальция у 8 лабрадоров ретриверов (на рисунке показано светло-голубым цветом) и 8 цвергшнауцеров (на рисунке показано темно-синим цветом). Данные получены на здоровых суках и кобелях, которым давали один и тот же корм. Средний возраст животных составлял 3-4 года.



собаки следует считать значительно выше нормы, в то время как у собаки гигантской породы, имеющей массу тела выше 45 кг, даже более высокое содержание креатинина в плазме крови (140 мкМоль/л) является нормальным (рисунок 3).

Другие функции почек

Имеется слишком мало информации о влиянии генетических факторов на другие функции почек. У собак породы далматин, например, мочевая кислота, являющаяся продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, лишь в небольшой степени всасывается в проксимальных частях почечных канальцев, в то время как у собак других пород такое всасывание носит почти полный характер. В одном из экспериментов установили, что частота мочеиспускания, суточный объем образуемой мочи и ее состав у цвергшнауцера и лабрадора ретривера, получавших одинаковый рацион, могут значительно различаться (3) (рисунок 4).

■ Наследственные болезни почек

Имеется несколько публикаций, касающихся генетической этиологии ряда болезней почек у собак (4,5).

Определения

Ряд терминов применяется для характеристики болезней почек, у которых предполагается генетическая этиология.

Наследственная, или генетическая болезнь — болезнь, передаваемая через половые клетки (сперматозоиды или яйцеклетки). Аутосомно-доминантные болезни следует отличать от аутосомно-рецессивных болезней. Термин «аутосомный» применяют к мутациям генов, локализованным в неполовых (аутосомных) хромосомах. Аутосомно-доминантные болезни (они редко встречаются у собак) передаются потомству, полученному после вязки здоровой собаки с гетерозиготным по соответствующей мутации пораженным животным. Заболевание может быть не выявлено к моменту вязки, то есть животное является бессимптомным носителем. Такие болезни передаются по наследству от поколения к поколению, т.е. проявляются в каждом из них. При аутосомно-рецессивных болезнях пораженное животное гомозиготно по соответствующему гену. Этот тип наследственных патологий, в отличие от аутосомно-доминантных болезней, проявляется только у одного или нескольких щенков помета и не обязательно в каждом поколении. У клинически здоровых родителей может заболеть часть приплода. У собак наиболее хорошо описаны аутосомно-рецессивные наследственные болезни. У этого вида животных также регистрируют наследственные болезни почек, вызванные мутациями генов, которые локализованы не в аутосомах, а в X-хромосоме (к их числу относится, к примеру, наследственная нефропатия, возникающая у самоедской лайки вследствие наличия доминантного гена).

Семейная болезнь — патология, проявляющаяся у нескольких родственников особей (например, у членов одной семьи) с большей инцидентностью, чем во всей популяции. Семейная болезнь не обязательно носит наследственный характер (примером может служить очаг лептоспироза в группе собак).

Врожденная болезнь — патология, которая дает о себе знать уже с рождения, но необязательно является наследственной (к примеру, инфекции, нефротоксикозы и т.д.). Хотя возможны разные причины генетических болезней почек, они обычно клинически проявляются хронической почечной недостаточностью (ХПН). Срок проявления биологических или клинических признаков таких болезней варьирует от нескольких месяцев (самоедская лайка) до нескольких лет (бультерьер).

Внепочечные факторы и сопутствующие генетические болезни, оказывающие влияние на возникновение почечной недостаточности

Большое количество почечных и внепочечных генетических факторов могут оказывать влияние на функ-

ции почек. ХПН чаще встречается у старых, чем у молодых собак. Продолжительность жизни животных этого вида зависит от их величины и породы: она короче (в среднем 7 лет) у гигантских пород (масса тела >45 кг), чем у мелких пород (масса <10 кг) (в среднем 11,2 года) (6). Поэтому частота клинических проявлений ХПН у крупных пород собак наиболее низкая. Соответственно, предрасположенность ряда пород к болезням других систем органов, при которых также нарушается деятельность почек, в свою очередь может служить фактором, способствующим высокой инцидентности ХПН у этих пород. Например, пудели предрасположены к дегенеративным поражениям клапанного аппарата сердца и синдрому Кушинга — обе патологии косвенно понижают функциональное состояние почек. Аналогично, лабрадор ретривер и голден ретривер относятся к породам повышенного риска развития поражений почек при инфекции *Borrelia burgdorferi* — такие осложнения при боррелиозе у этих двух разновидностей ретриверов регистрируют, соответственно, в 6,4 и 4,9 раза чаще, чем у 15 других пород собак, у которых были проведены исследования (7).

Различные генетические болезни почек

Основные генетические болезни почек собак приведены в **таблице 1**. Их можно сгруппировать по природе и локализации поражений.

Амилоидоз почек

Под этим названием объединяют группу болезней, характеризующихся внеклеточным отложением фибриллярного β -протеинового вещества (амилоида), что ведет к образованию складчатых структур, которые становятся нерастворимыми. Амилоид выявляют при гистологическом исследовании посредством окрашивания срезов тканей конго красным. Предрасположенность к болезни проявляют породы бигль и шарпей. Болезнь обычно развивается у собак взрослых, а еще чаще стареющих. Она характеризуется выраженной протеинурией, гипохолестеринемией и гипоальбуминемией. УКФ снижается. Сообщалось о развитии у шарпеев, больных амилоидозом почек, краткосрочных эпизодов отека суставов и повышения температуры тела.

Повреждение базальной мембраны клубочков

Это заболевание регистрируют у нескольких пород собак. Оно характеризуется утолщением базальной мембраны клубочков. У бультерьеров и далматинчиков болезнь передается аутосомно-доминантным путем, а у кокер-спаниелей она имеет аутосомно-рецессивный механизм. У самоедских лаек ассоциированная с данной патологией мутация локализуется преимущественно в X-хромосоме. Наиболее ранний биологический признак болезни — протеинурия, которая предшествует переходу патологии в клиническую стадию. Возраст собак в период развития биологических и клинических признаков болезни может быть различным. Среди бультерьеров ее регистрируют преимущественно у взрослых (иногда стареющих) особей, но пораженные щенки самоедских лаек редко доживают до 7–8 меся-

Таблица 1.
Важнейшие болезни почек собак генетической природы.

Болезнь	Предрасположенные породы собак
Амилоидоз	Бигль, шар-пей
Повреждение базальной мембраны клубочков почек	Бультерьер, английский кокер-спаниель, далматин, доберман-пинчер, самоедская лайка
Гломерулонефрит	Бернский зенненхунд, бульмастиф, бретонский эспаньоль, ротвейлер, мягкошерстный пшеничный терьер
Поликистоз почек	Бультерьер, керн-терьер, вест-хайленд-уайт-терьер
Дисплазия почек	Аляскинский маламут, боксер, норвежский элкхунд, чау-чау, голден ретривер, лхасский апсо, цвергшнауцер, ши-тцу, мягкошерстный пшеничный терьер, стандартный пудель
Мультиочаговая цистаденокарцинома	Немецкая овчарка
Повреждение почечных канальцев (синдром Фанкони)	Басенджи, норвежский элкхунд
Цистинурия	Ньюфаундленд, лабрадор ретривер, английский бульдог, мастиф

цев. Недавно разработан молекулярный тест, позволяющий проводить скрининг кокер-спаниелей на эту мутацию.

Мембранно-пролиферативный гломерулонефрит

Эту болезнь диагностируют посредством выявления характерных гистологических изменений: пролиферации мезангиальных клеточных элементов, полиморфнуклеарных клеток и макрофагов, а также аккумуляции мембранного материала мезангиальных клеток и других отложений. Клинические и биологические признаки болезни такие же, как при ХПН. Генетическая природа болезни доказана у нескольких пород собак.

Поликистоз почек

Болезнь характеризуется формированием в почках переменного количества кист, имеющих разные размеры. Ее детально описали у бультерьеров, керн-терьеров и вест-хайленд-уайт-терьеров. Болезнь передается у бультерьеров аутосомно-доминантным путем, а у двух других из упомянутых пород — аутосомно-рецессивным путем. У бультерьеров описана ее ассоциация с аномалиями митрального и аортального клапанов. Однако у собак этой породы известна также дисплазия митрального клапана, не сопровождающаяся кистозом печени. У керн-терьеров кисты обнаруживают не только в почках, но и в печени. У бультерьеров клинические признаки поликистоза почек могут проявляться только у молодых половозрелых особей, в то время как у керн-терьеров и вест-хайленд-уайт-терьеров — у 1-2-месячных щенков. У собак с кистами почек могут отсутствовать клинические и биологические признаки болезни.

Дисплазия почек

Дисплазией почек называют любое поражение, обусловленное нарушениями развития этого органа. При гистологическом исследовании почек в таких случаях обычно выявляют не полностью сформированные клубочки, аденоматозную пролиферацию эпителия протоков, вторичные поражения (гломеруло-склероз, интерстициальный фиброз, пиелонефрит). Дисплазия почек описана у многих пород собак. Клинические и биологические признаки данной патологии такие же, как при ХПН, чаще всего они проявляются у щенков и молодых собак.

Мультиочаговая цистаденокарцинома почек

У немецких овчарок описана форма рака, сопровождающаяся мультиочаговой цистаденокарциномой в сочетании с узелковым дерматофиброзом. Она характеризуется появлением мультиочаговых, билатеральных опухолей в почках, многочисленных кожных и подкожных узелков и лейомиомы матки. Идентифицирована мутация гена, ответственная за развитие болезни; он передается аутосомно-доминантным путем.

Повреждение почечных канальцев

Синдром Фанкони — наиболее детально изученная патология канальцев почек собак. Он чаще встречается у собак породы басенджи, но болеют также норвежские элкхунды и реже шелти, а также шнауцеры. Болезнь характеризуется обширным снижением всасывания в проксимальных канальцах почек, что ведет к развитию полиурии-полидипсии, глюкозурии без гипергликемии, амино-ацидурии, изостенурии и метаболического гиперхлоремического ацидоза. По мере прогрессирования болезни проявляется хроническая почечная недостаточность. Болезнь чаще всего диагностируют у 4-7-летних собак, хотя ее клинические признаки могут проявляться у животных до достижения этого возраста. Срок жизни заболевших животных переменен, но в тех случаях, когда своевременно применена рациональная диетотерапия, собаки живут до 5 лет после постановки диагноза (8). При составлении рациона заболевшим собакам стремятся обеспечить их потребности в питательных веществах и энергии, снизить тяжесть клини-

ческих признаков и таких осложнений, как уремия, свести к минимуму нарушения водно-солевого и кислотно-щелочного баланса, нормализовать содержание в организме электролитов, витаминов, минеральных веществ, замедлить прогрессирование почечной недостаточности.

Цистинурия

Цистинурия — нарушение выделения с мочой аминокислоты цистина. При нормальных физиологических условиях аминокислоты, профильтрованные в клубочках, полностью всасываются в канальцах почек. Их чрезмерная экскреция может привести к образованию мочевых камней, особенно у кобелей, однако часто она остается субклинической и никогда не переходит в клиническую форму болезни. Цистинурия наиболее хорошо изучена у ньюфаундлендов, у которых она передается аутосомно-рецессивным путем. Ее регистрируют и у собак других пород, в т.ч. лабрадора, английского бульдога и мастифа. Присутствие цистина в моче выявляют тестом, который проводится с нитро-пруссидом натрия. Разработан молекулярный метод диагностики больных особей и носителей пород ньюфаундленд и лабрадор ретривер.

■ Врожденные болезни почек: диагностика и лечение

Диагностика

Наследственные болезни почек диагностируют в два этапа:

- 1) подтверждают наличие болезни почек;
- 2) выявляют ген, ответственный за возникновение патологии.

Выявление нарушений структуры и функций почек

Болезни почек диагностируют на основании анамнеза, результатов клинического обследования, анализов мочи и плазмы крови, визуальных диагностических исследований, функциональных тестов и исследования биоптатов. В настоящей статье мы будем обсуждать только те методы, которые применяют для диагностики генетических болезней почек.

Анамнез

Подозрение на генетическое заболевание почек может возникать при наличии у щенка или молодой собаки ХПН. Необходимо исключить такие причины ХПН, как инфекции или нефротоксичность. Важно учитывать предрасположенность к определенным патологиям конкретной породы собак. Однако следует иметь в виду, что генетические заболевания почек могут наблюдаться и у других пород, а также беспородных (помесных) животных. Некоторые генетические болезни развиваются у стареющих животных, например, амилоидоз почек. Клинические признаки такие же, как при ХПН — полиурия-полидипсия, анорексия, снижение массы тела, слабость мускулатуры, обезвоживание, рвота и т.д. Щенки отстают в росте. Симптоматика вариabельная, может носить стабильный или быстро прогрессирующий характер (особенно в ювенильном состоянии).

Показатели плазмы крови и мочи

Обычно выявляют изостенурию, но снижение плотности мочи может произойти на более поздних стадиях развития генетических болезней. Протеинурию обнаруживают на их ранних стадиях. Недавно опубликованы рекомендации по определению содержания белков в моче и интерпретации этих данных (9). Повышение концентрации в моче глюкозы и аминокислот может также возникать при синдроме Фанкони.

Определение базового уровня содержания креатинина в плазме или сыворотке крови следует считать лучшим косвенным показателем состояния функций почек (из остальных показателей исследования крови). По нему можно также судить о том, на какой стадии ХПН находится животное; при этом пользуются критериями *International Renal Interest Society* (10). При определении базовой концентрации креатинина в сыворотке крови необходимо учитывать величину животного (см. выше). Если имеется подозрение на наличие генетической болезни, регулярно (у взрослых собак каждые 3-6 месяцев) проверять уровень концентрации креатинина в плазме крови с тем, чтобы выявить наличие любого повышения данного показателя. Остальные параметры, определяемые при диагностике наследственных болезней почек, такие же, как при диагностике ХПН.

Интерпретировать результаты анализов мочи и плазмы крови щенков обычно бывает сложнее, чем взрослых собак, при этом необходимо учитывать физиологические особенности молодых животных. В норме плотность мочи у щенков выше, чем у взрослых собак (11). Например, если плотность мочи равна 1,025, то для щенка это означает более значительное изменение способности почек концентрировать мочу по сравнению со взрослой собакой. В процессе роста животных концентрация креатинина в плазме крови здоровых щенков постепенно возрастает, что затрудняет интерпретацию результатов повторных измерений.

Визуальные методы диагностики

Для диагностики болезней почек могут оказаться полезными также визуальные методы диагностики. Чаще всего с этой целью пользуются рентгенографией и УЗИ (рисунк 5). Детальная информация о применении этих методов приведена в ряде статей (12, 13). Рентгенография позволяет определять форму и размеры почек. УЗИ рекомендуется применять в случаях подозрения на наличие наследственных заболеваний, особенно дисплазии и поликистоза почек. УЗИ позволяет выявлять диффузные и локальные поражения почек, изменение их эхогенности, структуры, размеров и формы. При дисплазии изменяются структура и эхогенность почек, значительно возрастает толщина их коркового слоя. Кисты почек выглядят как анэхогенные полости, обычно расположенные в корковом слое. Размеры почек зависят от возраста и породы, что затрудняет интерпретацию результатов визуальных методов диагностики. Важно помнить о том, что поражения почек не всегда проявляются функциональными нарушениями данного органа. У ряда животных, несмотря на наличие поражений почек, вы-

Рисунок 5. УЗИ почек.



явленных посредством УЗИ, субклиническая форма болезни может длиться очень длительный период времени.

Функциональные исследования

Измерение показателей, косвенно характеризующих функции почек, редко бывает достаточным для выявления начальной стадии почечной недостаточности. В случаях, когда подозрение на наличие ХПН не удается подтвердить или исключить рутинными анализами мочи и плазмы крови, бывает полезно определение УКФ, который считают лучшим индикатором экскреторной функции почек. На практике УКФ может быть выявлен посредством оценки клиренса плазматического креатинина или йогексола. С этой целью животному внутривенно вводят маркер, а затем с интервалом в несколько часов берут у него пробы крови. После этого определяют уровень клиренса маркера, соответствующий УКФ, посредством деления введенной дозы маркера на величину площади под кривой его концентрации в плазме крови (14). Величину УКФ следует интерпретировать с учетом размеров животного (см. выше). У щенков УКФ выше, чем у взрослых животных, что затрудняет оценку величины данного параметра (11). Наиболее приемлемым функциональным тестом, позволяющим подтвердить первоначальный диагноз на повреждение почечных канальцев, служит определение уровня экскреции фракций электролитов и аминокислот, который в такой ситуации значительно повышается. Однако интерпретировать результаты измерения данного показателя бывает сложно, и для этого требуется проведение теста в стандартных условиях.

Биопсия почек

Гистологическое исследование необходимо для определения природы и тяжести поражений почек. В рутинной практике их обычно проводят не так уж час-

то из-за опасений возникновения осложнений после биопсии, инцидентность которых достигает приблизительно 13% (15). Чаще всего эту процедуру проводят под общей анестезией, контролируя с помощью УЗИ взятие биоптата иглой. Биопсию можно повторять щенкам каждые 2 месяца без риска возникновения артефактов, мешающих правильной интерпретации результатов анализов, или нарушения функций почек (16). Лучше всего исследовать биоптаты почек под световым микроскопом (базовый анализ), иммуно-гистохимическими методами и с помощью электронной микроскопии (определение ультраструктуры). В некоторых лабораториях (например, *Texas Veterinary Renal Pathology Service*) для подготовки проб биопсийного материала для исследований пользуются специальным набором реактивов. Недавно были опубликованы рекомендации по фиксированию и подготовке проб (17).

Установление генетической природы болезней почек

Стратегия диагностики наследственных болезней почек зависит от того, кто является владельцем собаки — частное лицо или племенной заводчик. Обычно бывает трудно установить генетический характер болезни, поэтому с такими вопросами следует обращаться за помощью к экспертам-генетикам. Мы также рекомендуем воспользоваться рекомендациями в данной области, опубликованными в ряде статей (18, 19).

Если собака принадлежит частному владельцу, всегда бывает полезным попытаться вступить в контакт с племенным заводчиком, владельцами родителей данного животного или помета, из которого оно было получено. Это необходимо для того, чтобы определить вероятность генетической природы болезни пациента без проведения генетических тестов. Обычно бывает трудно добиться согласия на это владельцев собак и даже их ветеринарных врачей, так как выявление генетической природы болезней обременительно и не имеет терапевтической ценности. Следует проанализировать данные о нескольких родственниках пациента (генеалогию и, если это возможно, результаты тестирования их ДНК).

Для племенных заводчиков генетическое тестирование дает очень ценную информацию, поскольку дает возможность вырабатывать рекомендации, позволяющие избегать дальнейшего распространения болезни среди потомства разводимых ими собак. Характер советов, которые дают в таких случаях заводчикам, зависит от целого ряда факторов (в том числе механизма передачи заболевания, если он известен, возможности проведения генетического скрининга, размера разводимой популяции собак и разнообразия ее генетического потенциала, широты распространения болезни в питомниках).

В случаях, когда болезнь вызвана мутацией единственного доминантного гена, всех его носителей нельзя использовать для племенного разведения. Возраст животных, в котором у них проявляется заболевание, является очень важным критерием. Если

это происходит до достижения собакой полового созревания, то ее нельзя использовать для племенного разведения. Когда болезнь проявляется у взрослых собак, то пораженное животное уже нередко успевает обзавестись к тому времени многочисленным потомством. До появления клинических признаков генетического заболевания иногда проходит очень много времени, и смерть собаки даже может наступить раньше, вследствие другой болезни.

Если связанный с болезнью ген не доминантный, то отбор становится более проблематичным. Животное может быть клинически здоровым носителем мутантного гена (по сути, резервуаром рецессивного аллеля). По результатам генетического скрининга клинически здоровых животных можно исключить из племенного разведения носителей мутантного гена. Вязка здоровых собак с клинически здоровыми носителями мутантного гена ведет к общему росту числа здоровых животных, что снижает широту распространения в популяции опасного гена. Между тем следовать этим простым рекомендациям бывает нелегко из-за высокой ценности ряда племенных собак и других селекционных критериев, важных для племенных заводчиков, а также возможного наличия нескольких генетических болезней в одних и тех же популяциях собак.

Генетическое тестирование можно использовать для скрининга больных собак и клинически здоровых но-

сителей опасных генетических мутаций до того, как будут выявлены клиническими или лабораторными методами характерные для наследственных болезней признаки. Важно применять тесты, специально разработанные для данной породы собак, так как проявление одних и тех же генетических мутаций у разных пород может быть неодинаковым. Если мы имеем дело с полигенным наследственным заболеванием, то отобрать собак, пригодных для племенного разведения, значительно сложнее. Факторы внешней среды (например, физические нагрузки и другие) могут также влиять на клиническое проявление мутаций.

■ Заключение

Взаимосвязь генов с функциями почек пока еще мало понятна, но этот фактор может оказывать огромное влияние на физиологию почек. Идентификация болезней почек у собак ряда пород диктует необходимость учета этих новых исследований в нефрологии. Растет потребность в рекомендациях генетиков, касающихся болезней почек, и особенно они важны для племенных организаций.

Авторы выражают благодарность профессору Алену Дюкосу, генетику из Национальной ветеринарной школы в Тулузе, за его ценные рекомендации.

Литература

- Lefebvre HP, Craig AJ, Braun JP. GFR in the dog: breed effect. 16th European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals meeting, Amsterdam, The Netherlands, September 2006, 51-52.
- Craig AJ, Séguéla J, Queau Y, et al. Refining the reference interval for plasma creatinine in dogs: effect of age, gender, body weight, and breed. American College of Veterinary Internal Medicine. 24th Annual Forum, Louisville, USA, May 31- June 3, 2006, pp. 740.
- Stevenson AE, Markwell PJ. Comparison of urine composition of healthy Labrador Retrievers and Miniature Schnauzers. *Am. J Vet Res* 2001; **62**: 1782-1786.
- Finco DR. Congenital, inherited, and familial renal diseases. In: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Osborne CA, Finco DR, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, pp. 471-483.
- DiBartola SP. Familial renal disease in dogs and cats. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; **5**: 1698-1703.
- Kraft W. Geriatrics in canine and feline internal medicine. *Eur J Med Res* 1998; **3**: 31-41.
- Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, et al. Morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Vet Pathol* 1997; **34**: 85-96.
- Yearley JH, Hancock DD, Mealey KL. Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 2004; **205**: 377-383.
- Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med* 2005; **19**: 377-385.
- Elliott J. Kidney disease – The IRIS contribution. 16th European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals meeting, Amsterdam, The Netherlands, September 2006, pp. 51-52.
- Laroute V, Chetboul V, Roche L, et al. Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Res Vet Sci* 2005; **79**: 161-167.
- Johnston GR, Walter PA, Feeney DA. Diagnostic imaging of the urinary tract. In: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Osborne CA, Finco DR, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, pp. 230-276.
- Cotard JP, Chetboul V, Tessier-Vetzel D. Examen échographique de l'appareil urinaire et de la prostate. In: Examen échographique abdominal, oculaire et nerveux du chien et du chat. Atlas en couleur. Chetboul V. Masson, Paris, 2001, pp. 153-208.
- Watson AJD, Lefebvre HP, German A, et al. Early diagnosis of chronic renal failure. *Focus Royal Canin Special Edition*, Aniwa Publishing, Paris, 2003.
- Vaden SL, Levine JF, Lees GE, et al. Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *J Vet Intern Med* 2005; **19**: 794-801.
- Groman RP, Bahr A, Berridge BR, et al. Effects of serial ultrasound-guided renal biopsies on kidneys of healthy adolescent dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2004; **45**: 62-69.
- Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. Practice guidelines for the renal biopsy. *Modern Pathol* 2004, pp. 1-9.
- Oberbauer AM, Sampson J. Pedigree analysis, genotype testing and genetic counselling. In: *The genetics of the dog*, Ruvinsky A, Sampson J, CABI publishing, Oxon, 2001, pp. 461-485.
- Giger U, Sargan DR, McNeil EA. Breed-specific hereditary diseases and genetic screening. In: *The dog and its genome*, Ostrander EA et al., Cold Spring Harbor, New York, 2006, pp. 249-289.



Порода: ключевой параметр, который надо учитывать при кормлении собак



Паскаль Пибо
Pascale Pibot, DVM

Группа компаний ROYAL CANIN, Эмарг, Франция

Паскаль Пибо окончила Национальную ветеринарную школу в Нанте (Франция). В ROYAL CANIN работает с 1987 года. Она прошла ряд стажировок, в том числе по техническому контролю племенного разведения собак, а также по организации тренингов и научных связей с профессиональными заводчиками и ветеринарными врачами. В настоящее время Паскаль Пибо курирует научные публикации племенных заводчиков и ветеринарных врачей в Отделе связей международного представительства ROYAL CANIN в Эмарге.

Введение

Готовые корма для собак стали появляться после того, как в лабораторных условиях были определены минимальные потребности биглей в питательных веществах. Эти корма довольно быстро стали разнообразными, и в настоящее время при их производстве учитывают все те многочисленные факторы, которые оказывают влияние на потребности животных в питательных веществах: возраст, физиологический период, физическое состояние (зависящее от пола), уровень активности, образ жизни, состояние здоровья. При этом не забывают о размерах собаки, а в последнее время стали учитывать также ее породу.

Огромное разнообразие пород этого вида животных стимулировало ученых заняться изучением их анатомических и физиологических различий. Разумеется, трудно себе представить ситуацию, когда потребности в питательных веществах были бы одинаковыми у щенка йоркширского терьера, чья масса тела в течение первых 8 месяцев жизни возрастает в 20 раз, и щенка мастифа, который за период своего взросления (18-24 месяца) увеличивает массу тела в 100 раз.

Необходимость дифференциации кормов в соответствии с размерами животных, для которых они предназначены, а также с их потребностью в питательных веществах в период роста явилась стимулом для анализа различий взрослых собак разных пород. В этой связи было необходимо выяснить:

- Можно ли рассчитывать потребности собак разных пород в энергии по одной и той же формуле?
- Одинакова ли пищеварительная способность собак разных пород?
- Влияют ли типы кожи и шерстного покрова на потребности в питательных веществах?
- Следует ли учитывать факторы риска развития патологических процессов и возможную продолжительность жизни, которые варьируются в зависимости от величины и породы собак, до того как разовьются клинические признаки?

Исследователи, пытаясь ответить на эти вопросы, открыли новые подходы к организации рационального питания собак. Групповой подход к кормлению постепенно трансформировался, и при составлении рационов стали ориентироваться преимущественно на размеры собак, а также учитывать их породную принадлежность. Данная статья демонстрирует то, как оценка факторов риска, ассоциированных с определенными породами собак, позволяет совершенствовать практику применения профилактических аспектов кормления.

■ Наблюдение за кинетикой потребления корма разными собаками и подбор соответствующих крокет корма

Величина, форма и текстура крокет служат первичными параметрами сухого корма, которые следует подбирать для каждой породы в отдельности. От этих параметров зависят 3 важнейших аспекта, связанных с приемом корма: облегчение захвата крокет животными, контроль скорости поглощения корма и возможность профилактики периодонтита.

Облегчение схватывания крокет корма

У доликоцефалических собак аркады зубов на верхней и нижней челюстях при смыкании действуют подобно лезвиям ножниц; при этом зубы нижней челюсти всегда оказываются сзади на расстоянии несколько миллиметров. Однако у брахицефалических собак морда короче, следствием чего является выступание вперед (прогнатизм) нижней челюсти, что влечет за собой изменение положения зубов верхней челюсти (*рисунок 1*).

Когда края резцов не соединяются друг с другом, собака для захвата корма начинает пользоваться языком или боковыми зубами. Это обычно ведет к более быстрому поеданию ею корма, что сопряжено с ростом опасности возникновения расширения-заворота желудка у собак, имеющих глубокую грудную клетку. Такие животные составляют группу повышенного риска по данному заболеванию (1).

Поэтому упомянутые выше характеристики крокет корма следует адаптировать к величине собаки и фор-

ме ее челюстей, что облегчит животному прием корма, одновременно предотвратив его потери, так как крокеты не будут крошиться.

Контроль скорости приема корма

Некоторые породы собак отличаются особой «прожорливостью». Хотя это свойство следует считать естественной особенностью, тем не менее, его желательно контролировать, что достигается посредством искусственного замедления процесса приема животным корма. Например, предлагая датскому догу крокеты корма, имеющие размер не менее 3 см, мы заставляем собаку разгрызать крокеты перед тем, как их проглотить. Это снижает риск развития аэрофагии, которая служит основным предрасполагающим фактором дилатации желудка (2).

Дополнительное преимущество, предоставляемое контролем скорости поглощения корма, состоит в стимуляции ощущения насыщения, усиливающегося по мере увеличения времени приема корма. Собаки, которые склонны к чрезмерному увеличению массы тела, обычно имеют большие размеры; благодаря крокетам с низкой плотностью, увеличивающим объем при заполнении желудка, поддерживается один и тот же уровень потребления животными энергии.

■ Профилактика периодонтита

Периодонтит поражает собак в течение всей их жизни, но риск его развития в определенной степени зависит от размеров и породы собаки. Собаки с массой тела меньше 10 кг (22 фунта) поражаются этим заболеванием раньше и тяжелее (3). Одна из причин такой предрасположенности к периодонтиту заключается в их низкой жевательной активности: таких животных обычно кормят мягкими кормами (изготовленными владельцами самостоятельно или консервами), которые не обеспечивают очищение зубов от налета. Более того, собакам, содержащимся преимущественно в домах, редко дают возможность кусать или носить в зубах жесткие предметы.

При этом некоторые маленькие породы собак больше подвержены периодонтиту, чем другие маленькие породы. Например, проблемы, связанные с состоянием зубов, служат основной причиной посещения ветеринарных врачей владельцами йоркширских терьеров — у этой породы собак периодонтит развивается в любом возрасте (4). Молочные зубы у йоркширских терьеров очень долго не выпадают, что ведет к нарушению положения и ориентации зубов и, как следствие, смыкания обеих челюстей. Форма и текстура крокет, специально разработанных для определенной породы собак, могут обеспечить регулярную пассивную чистку зубов.

Важно, чтобы зубы сначала погружались в крокету на достаточную глубину, прежде чем та раскрошится (*рисунок 2*). Обеспечиваемый этим эффект чистки помогает уменьшить скопление бактерий на поверхности зубов.



Рисунок 1. Расположение зубов верхней челюсти соответственно у немецкой овчарки и английского бульдога.

Рисунок 2. Сила, необходимая для разгрызания крокеты: сравнение двух разных кормов (Royal Canin 2003).



Расчет идеальной потребности в энергии для обеспечения поддержания оптимальной массы тела

У собак разных пород, даже имеющих одну и ту же массу тела, потребности в энергии значительно различаются. Например, датскому догу требуется приблизительно на 50% больше энергии, чем то количество энергии, которое можно рассчитать, исходя из его массы тела (5, 8). Это объясняется короткой шерстью и интенсивным развитием мускулатуры у собак данной породы (рисунок 3). На образование мышечной ткани затрачивается значительно больше энергии, чем на формирование жировой клетчатки, даже при умеренном уровне физической нагрузки. Поэтому для того, чтобы поддерживать массу тела датского дога на оптимальном уровне, необходимо обеспечить его высококалорийным рационом.

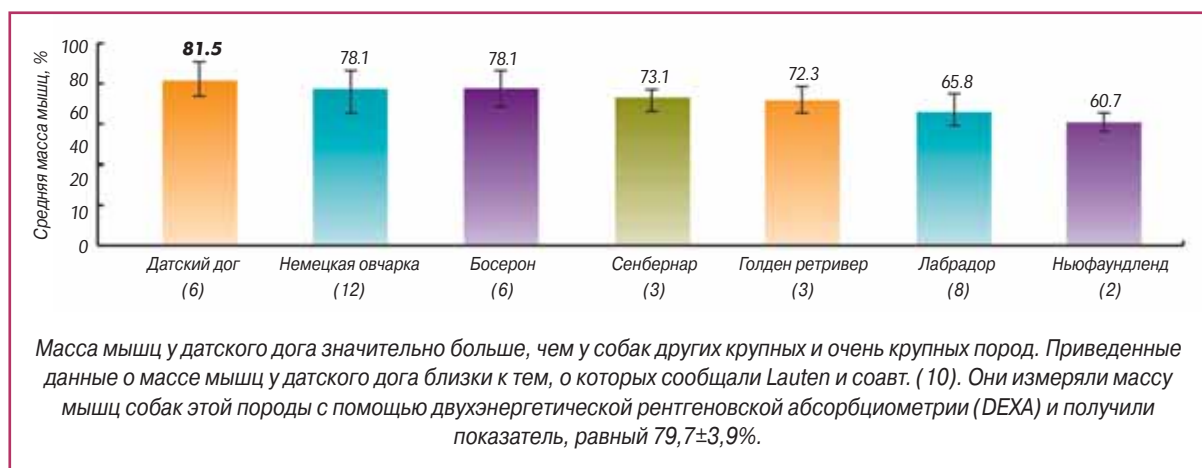


Рисунок 3. Сравнение соотношения массы мышц у собак очень крупных и крупных размеров (неопубликованные данные Исследовательского центра ROYAL CANIN).

Высокая калорийность корма означает, что его можно давать собаке в меньшем объеме. Это позволяет избежать перекармливания, predisposing к развитию дилатации и заворота желудка, а также нарушениям пищеварительной функции в целом.

У лабрадора, в противоположность датскому догу, обычно имеются значительные жировые отложения — эта порода склонна к ожирению. Чрезмерного роста массы тела у лабрадоров можно избежать с помощью ряда мер — в частности, это обеспечение высокого уровня соотношения протеина и калорий, включение в рацион зерновых с умеренным гликемическим индексом и L-карнитина.

Выявление повышенной чувствительности к корму

Фекалии собак крупных пород часто содержат повышенное количество влаги и менее сформированы, чем у собак мелких пород (6). Это отражает более низкую переносимость кормов крупными собаками, что может быть обусловлено двумя основными причинами:

- Высокая проницаемость тонкого отдела кишечника, следствием чего служит интенсивный возврат натрия обратно в просвет кишечника после его абсорбции, происходящей в процессе переваривания корма (7). Высокая концентрация натрия в кишечнике стимулирует осмотическое перемещение воды в толстый отдел кишечника, увеличивая тем самым содержание влаги в фекалиях.
- Длительное прохождение перевариваемых масс по ободочной кишке, что усиливает ферментацию бактериями непереваренных остатков корма. Время прохождения перевариваемого корма по ободочной кишке составляет 80—90% всего времени их транзита и превышает у датского дога 40 часов, в то время как у карликового пуделя оно составляет менее 24 часов (9) (рисунок 4).

Собакам тех пород, которые проявляют повышенную чувствительность к кормам, необходимо облегчать

Рисунок 4. Сравнение общей продолжительности транзита кормовых масс по кишечнику у датского дога и собак ряда пород, имеющих разные размеры (по Hernot, et al., 2005).



процесс пищеварения в тонком отделе кишечника и, тем самым, уменьшать уровень ферментации непереваренных остатков корма в ободочной кишке. Различия качества фекалий собак становятся более очевидными после установления максимального содержания (10%) в них непереваримых протеинов корма. Это диктует необходимость тщательного подбора источников белков при кормлении собак.

Количество и источник клетчатки, включаемой в состав рациона, также должны меняться в зависимости от типа собаки. У немецких овчарок часто регистрируют дефицит иммуноглобулина А (IgA) — антител, обеспечивающих защиту слизистых оболочек от инфекций. Включение в состав рациона фрукто-олигосахаридов (FOS) и маннан-олигосахаридов (MOS) может служить интересным выходом из такой ситуации, поскольку MOS стимулируют образование IgA (11).

У собак, обладающих высокой естественной ферментативной активностью (например, боксера и бульдога), чрезмерное потребление ферментируемой клетчатки может вызвать размягчение фекалий. Поэтому этим породам собак предпочтительнее включать в рацион медленно ферментируемые источники клетчатки, такие как свекольный жом.

■ Поддержание оптимального состояния шерсти, являющегося специфической особенностью пород собак

Шерсть на 95% состоит из белков, большая часть которых богата серосодержащими аминокислотами, принимающими участие в образовании кератина. На обновление кожи и шерсти у взрослой собаки приходится до 35% ее суточной потребности в протеине (12). Любой дефицит последнего отражается на образовании шерсти и может вести к тому, что она становится тусклой, ломкой, депигментированной. При этом в группе повышенного риска находятся собаки тех пород, у которых быстро растет шерсть, и в част-

ности йоркшир-терьер, мальтийская болонка, ши-тцу, хасский апсо.

Липиды, входящие в состав секрета сальных желез, видо- и породоспецифичны. У лабрадора шерстный покров наиболее непроницаемый, поскольку у него образуется в 5 раз больше секрета сальных желез по сравнению с пуделем (13). На интенсивность образования и качество этого секрета оказывает влияние рацион, особенно содержание в нем и тип незаменимых жирных кислот.

Для того чтобы шерсть была красивой, кожа должна быть здоровой. Опять-таки важным фактором служит порода. Когда собаку регулярно триммингуют, ускоряется обновление ее эпидермиса в среднем с 22 до 15 дней (14). У ряда пород собак кожа имеет высокий pH, что способствует размножению находящихся на ней бактерий. Этим можно объяснить высокую частоту пиодермы у немецких овчарок (15).

Посредством изменения состава рациона можно адаптировать собак к определенным условиям, при которых возрастает риск заболеваний кожи и снижения качества шерсти, например:

- обогащение рациона линолевой кислотой (предшественником незаменимых жирных кислот Омега 6) обеспечивает восстановление поверхностной жировой пленки кожи, когда та часто подвергается вредным воздействиям (в частности, при отсутствии подшерстка);
- повышение содержания в рационе гамма-линолевой кислоты (GLA) позволяет снизить раздражение кожи, возникающее, например, при атопии. Эффективность GLA возрастает при ее сочетании с длинноцепочечными жирными кислотами Омега 3, которые замедляют развитие воспаления;
- оптимизация содержания в рационе витамина А препятствует развитию себореи.

■ Помощь в предотвращении определенных болезней

Концепция профилактического кормления становится более весомой, когда учитываются патологические процессы, к которым проявляют предрасположенность собаки определенных пород. Современная ветеринарная литература богата данными о такой предрасположенности (4). Растет понимание того, как можно снизить риск возникновения или замедлить темпы развития определенных болезней посредством применения соответствующих рационов. В данной статье не ставилась цель детально проанализировать имеющиеся данные о болезнях, ассоциированных с принадлежностью собак к определенным породам. Однако мы можем привести в качестве примера таких патологий болезни сердца боксера, нарушение пищеварения у бульдога,

заболевания межпозвоночных дисков у таксы, повышенный риск развития мочекаменной болезни у цвергшнауцера и широкий спектр дегенеративных болезней (катаракты, почечной недостаточности, хронических патологий клапанного аппарата сердца и др.), инцидентность которых значительно возросла у маленьких собак на фоне увеличения продолжительности их жизни. Во всех упомянутых ситуациях можно добиться улучшения состояния животных посредством специфического изменения их рациона.

■ Заключение

Клиническое кормление — быстро развивающаяся дисциплина, о чем свидетельствует значительный рост научных публикаций по проблеме связи здоровья с кормлением: в 2005 году их насчитывалось 2748, в то время как в 1995 году всего лишь 1331. Удвоение числа публикаций произошло всего лишь за 10 лет. Спектр назначения кормления собак значительно расширился: сегодня это не только удовлетворение потребностей животных в питательных веществах, а инструмент улучшения их здоровья, действующий посредством предотвращения потенциальных угроз, которые могут ухудшить качество и продолжительность жизни наших питомцев. Адаптация рационов к разным породам собак является естественным шагом более полного удовлетворения их специфических потребностей.

Литература

1. Ward MP, Patronek GJ, Glickman LT. Benefits of prophylactic gastropexy for dogs at risk of gastric dilatation-volvulus. *Prev Vet Med* 2003; **60**(4): 319-329; Publisher: Elsevier Science BV; Amsterdam, Netherlands.
2. Theyse LF, van de Brom WE, van Sluijs FJ. Small size of food particles and age as risk factors for gastric dilatation volvulus in Great Danes. *Vet Rec* 1998; **143**(2): 48-50.
3. Harvey CE, Shofer FS, Laster L. Association of age and body weight with periodontal disease in North American dogs. *J Vet Dent* 1994; **11**(3): 94-105.
4. Purdue Veterinary Medical Data Base Publishing Award. 1248 Lynn Hall, Purdue University; West Lafayette, IN 47907, time period: Jan 1981 - Nov 2001.
5. Blum JW, Zentek J, Meyer H. The effect of a different energy supply on the growth intensity and skeletal development of growing Great Danes. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 1992; **39**: 568-574.
6. Zentek J, Meyer H. Normal handling of diets: are all dogs created equal? *J Small An Pract* 1995; **36**: 354-359.
7. Weber MP, Hernot D, Nguyen PG, et al. — Effect of size on electrolyte apparent absorption rates and fermentative activity in dogs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2004; **88**(9-10): 356-365.
8. Kienzle E, Rainbird A. Maintenance energy requirement of dogs: what is the correct value for the calculation of metabolic body weight in dogs? *J Nutr* 1991; **121**(11S): S39-S40.
9. Hernot DC, Dumon HJ, Biourge VC, et al. Evaluation of association between body size and large intestinal transit time in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2006; **67**(2): 342-347.
10. Lauten SD, Cox NR, Brwner WR Jr, et al. Use of dual energy x-ray absorptiometry for noninvasive body composition measurements in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 2001; **62**(8): 1295-1301.
11. Swanson KS, Grieshop CM, Flickinger EA, et al. Supplemental fructooligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentrations of protein catabolites in the large bowel of dogs. *J Nutr* 2002; **132**: 980-989.
12. Scott D, Miller W, Griffin C. Structure and function of the skin. In: *Small Animal Dermatology*, Saunders, Philadelphia 2001; **6**: 1-70.
13. Dunstan RX, Herdt TH, Mei L, et al. Age and breed-related differences in canine sebum quality and quantity. *Vet Dermatol* 2000; **11**(suppl 1): 3.
14. Baker BB, Maibach HI, Park RD. Epidermal cell renewal in dogs after clipping the hair. *Am J Vet Res* 1974; **35**(3): 445-446.
15. Matousek JL, Campbell KL. A comparative review of cutaneous pH. *Vet Dermatol* 2002; **13**: 293-300.

От волка к собаке: внешние проявления фенотипического разнообразия пород собак



Бернард Денис
Bernard Denis, DVM

Профессор Бернард Денис окончил Национальную ветеринарную школу в Альфорте в 1967 году. В 1969 году он стал преподавать зоотехнику и экономику сельского хозяйства. В 1976 году он прошел специальную аккредитацию и был приглашен работать лектором. С 1979 года он возглавлял факультет Ветеринарной школы в Нанте. Даже после прекращения в 2002 году преподавательской деятельности профессор Бернард Денис продолжает вести активную профессиональную деятельность, оставаясь президентом Этнозоотехнического общества, членом Французской сельскохозяйственной академии, членом научной комиссии Центрального общества собаководства и Международной федерации собаководства. Бернард Денис — зоотехник, ветеринарный врач и автор около 150 опубликованных работ по самым разным проблемам, включая книгу «Генетика и селекция собаки», которая вышла в свет в 1997 году (вскоре появится ее второе издание).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- ▶ Морфологический тип и шерсть — наиболее примечательные черты фенотипа многих пород собак.
- ▶ Они формировались на протяжении очень длительного периода времени в результате эволюционного развития и использования человеком мутаций.
- ▶ Мутационные изменения в большей степени отразились на виде шерсти собак, чем на других внешних проявлениях их морфологии.

Пока изучение генома собак полностью не завершится, их породы будут продолжать дифференцироваться на основании трех групп характеристик: морфологического типа, шерсти и способностей. Первые две группы признаков быстро распознаются, являясь основными элементами внешнего проявления фенотипа. Как дикий предок собак, обладавший относительно гомогенными внешними чертами, сумел дать начало необыкновенно большому разнообразию фенотипа современных пород собак? Обсуждение этой темы и является той целью, которая стояла перед нами при написании статьи. При изложении материала мы пользовались предположениями и логическими заключениями, иногда даже в большей степени, чем признанными наукой фактами. Молекулярная генетика предоставит обширную информацию по ряду важных проблем, но в настоящее время она все еще находится на стадии сбора данных, излагать которые пока еще слишком рано. В своей статье мы рассмотрим факторы, связанные с морфологическими типами и шерстью собак, хотя следует оговориться, что генетический детерминизм этих двух групп признаков имеет различия.

■ Морфологический тип

Барон — один из наиболее известных французских основоположников собаководства. Его ученик Дешамбр (1) писал о теориях Барона, и благодаря этим публикациям мы смогли также с ними ознакомиться. Он считал, что для характеристики внешних морфологических признаков животных необходимо определить их профиль (контуры при взгляде сбоку), пропорции (соотношение разных частей тела и сопоставление экстерьерных особенностей, оцениваемых при осмотре животного сбоку и спереди) и формат (высоту и массу тела). Ни один другой вид не может сравниться с собакой по вариативности различных параметров. Это можно объяснить рядом факторов.

Во-первых, общепризнана особая предрасположенность к изменчивости фенотипа представителей сем.

Canidae. Возможно, что молекулярная генетика когда-нибудь даст нам точное объяснение такому феномену, но в настоящее время мы можем только констатировать его наличие.

Во-вторых, необходимо учитывать, что одомашнивание собаки человеком произошло очень давно (приблизительно за 15 тысяч лет до нашей эры или даже раньше), причем смена поколений этого вида животных происходит за короткий период времени, а их плодовитость довольно высока. Все эти факторы в совокупности повлияли на историю собаки, которая особенно длительна, сложна и сопровождается многочисленными важными событиями.

Набор признаков, специфических для различных пород, вероятно, имеет разную природу. Традиционно считается, что собака возникла в результате одомашнивания четырех географических подтипов волка. Научные гипотезы разных авторов на эту проблему не одинаковы (2,3), но основная концепция по существу остается неизменной. Ее в наиболее полном виде сформулировал Mégnin в 1889 году (4), который выделяет следующие 4 морфологически обособленные группы всех известных в то время пород собак в соответствии с географией проживания их предков:

- люпоидный (волчий) тип, возникший в Северной Европе;
- браккоидный (гончеобразный) тип из Южной Европы;
- молоссоидный (крупнокостистый) тип, появившийся в горных районах Евразии;
- борзообразный (грейхаундовый) тип из бескрайних степей и пустынь.

Эти первичные одомашненные подвиды волка могли иметь лишь отдельные морфологические различия, но, вероятно, их представители обладали специфической генетической вариативностью. Трудно поверить, что из одной локальной группы диких предков получено то многообразие фенотипов, которое мы наблюдаем в современных породах собак. Несмотря на существующие разногласия по поводу этой теории, специалисты в основном придерживаются единой точки зрения. Следует ожидать, что в будущем молекулярная генетика поможет нам более четко понять эту научную схему, но едва ли ее опровергнет. В 2002 году Savolainen и соавт. (5) высказали предположение о едином центре одомашнивания дикого предка собаки, однако вряд ли оно будет когда-либо подтверждено.

В процессе своей истории собаки подвергались как естественному отбору, который оптимизировал процесс приспособления к условиям существования, так и искусственной селекции, осуществлявшейся человеком по многим признакам с целью лучшей адаптации этого вида животных к разнообразным областям практического применения. Адаптация к природным условиям может предполагать закрепление у животных определенных морфологических особенностей — не случайно же грейхаунды появились в степях и пустынных районах. Человек отбирал среди них особей с определенными качествами, возникшими под влиянием такого

природного воздействия. Селекционное разведение позволяло получать популяции собак, руководствуясь их практической полезностью в той или иной области. В процессе такой селекции собак использовались три генетических механизма:

- в отличие от устоявшегося мнения, хорошо заметные мутации сыграли в эволюции морфологии собаки минимальную роль. Однако ими можно объяснить появление определенных форм коротконогих собак, а также некоторые модификации ушей и хвоста. Иначе говоря, карликовость, вероятно, не имеет факторной природы;
- длительная вариативность проявления тех или иных признаков, которую можно считать, с позиций генетики, результатом действия полигенов, играет важнейшую роль в селекции. Она на протяжении длительного периода времени служила основной движущей силой эволюции пород: карликовые формы были получены посредством регулярного отбора и разведения собак с наименьшей массой тела, в то время как гигантские формы возникли в результате прогрессивной селекции этого вида животных по таким признакам, как большие размеры и масса тела. Модификации общего морфологического типа собак (более широкое или узкое туловище, повышенные вогнутость или выпуклость профиля черепа и т.п.) также явились результатом экспрессии соответствующих полигенов;
- для ускорения определенных направлений эволюции собак человек часто специально прибегал к скрещиванию разных пород. Такой подход сыграл решающую роль в эволюции этого вида животных, и он, бесспорно, затронул все его существующие породы. Однако не стоит и преувеличивать его значение.

В целом разнообразие внешних морфологических признаков всех пород собак можно объяснить помимо всего прочего количественными генетическими изменениями. Однако это не относится к шерсти, о которой пришло время поговорить более подробно.

■ Шерсть

Особенности шерсти (черный, коричневый, палевый и другие окрасы, гладкие, жесткие, длинные и прочие типы волос) определяются действием важнейших генов. Их называют «модифицирующими» полигенами, поскольку они оказывают дополнительное влияние, модифицируя некоторые особенности шерсти (например, окраса, который может становиться более или менее темным) или степень проявления характеристик волос (которые бывают более или менее длинными, щетинистыми и т.д.). Тем не менее основным источником изменения шерсти служат мутации.

У диких видов животных обычно экспрессируется единый тип шерстного покрова, который характерен для своего хозяина, так как любые изменения его цвета устраняются естественным отбором. Это происходит несколькими путями, из них наиболее важны следующие:

- неузнавание животного с мутацией шерсти матерью или стаей, что ведет к его гибели или изгнанию;

- если такие животные все-таки выживают, достигая половой зрелости, то их не признают потенциальные половые партнеры, что предотвращает их спаривание и передачу новому поколению мутировавшего гена;
- новый тип шерстного покрова может не обеспечивать камуфляжных функций, присущих нормальной шерсти и соответствующих условиям обитания животного.

Когда только началось одомашнивание дикого предка собаки, человек отбирал наименее агрессивных животных, которые отличались от диких сородичей еще и окрасом. В процессе разведения у потомства таких животных постепенно повышалась частота появления новых типов шерстного покрова. Широкое разнообразие последнего у одомашненных животных стало резко их отличать от диких сородичей, обладавших унифицированным типом шерстного покрова. Всеми признано, что у собаки, в отличие от кошки и осла, дикий тип шерстного покрова стал встречаться редко — только в исключительных случаях (6). Этот фактор, несомненно, согласуется с наблюдением относительно того, что одомашнивание меняет животных в самых разных отношениях.

Но мы попробовали показать, что реальность еще сложнее. Если дикий тип шерстного покрова стал встречаться редко, то можно выдвинуть следующее предположение: экспрессия этого элемента фенотипа была модифицирована селекцией под действием ряда факторов (7). Собака служит прекрасным подтверждением такой гипотезы. У данного вида животных дикий тип шерстного покрова, традиционно называемый «волчьим серым», встречается крайне редко. На самом деле его в соответствии с обычно применяемой во Франции научной классификацией цветов (8) и, по-нашему мнению, совершенно правильно следует называть «темно-песочным». Однако обычные наблюдения за волками, содержащимися в зоопарках, показывают, что, с одной стороны, темно-песочный цвет переходит в темный оттенок палевого, а с другой стороны, интенсивность темного окраса шерстного покрова у этого вида животных варьирует в определенных границах. Эти спонтанные изменения усиливаются у собак в процессе селекции в двух противоположных направлениях: уменьшении и усилении интенсивности темного окраса шерсти. Очевидно, такая изменчивость ведет к получению совершенно разных результатов. В первом случае шерсть приобретает почти палевый окрас, а во втором случае она становится, напротив, черной. Ген дикого типа шерстного покрова фактически продолжает оставаться доминантным, но под влиянием модифицирующих факторов степень его экспрессии у разных животных становится неодинаковой. Дикий тип шерстного покрова по-прежнему остается часто встречающимся у собак, но, как правило, его ошибочно принимают за другие типы. Человек в процессе селекции вносит также определенные дополнительные изменения в цвет шерсти собак (например, добивается появления многочисленных пятен на белом фоне), результатом чего становится еще большее разнообразие окраса собак.

Когда только создавались стандарты пород и первые племенные книги, заводчики, занимавшиеся разведением разных пород собак, отдавали предпочтение различным окрасам. Одни собаководческие клубы признавали типичным один окрас, другие допускали возможность нескольких цветовых вариаций, а третьи считали приемлемыми любые варианты. Ясно, что окрас шерсти является лишь одной из составляющих экстерьера — внешнего вида животного, по которому определяют породу, но, тем не менее, он создает пользующуюся спросом «декорацию».

Морфологические типы собак [по Мегнин (4)]



(© Lenfant)

Браккоидный тип (немецкий пойндер)



(© Lenfant)

Борзообразный тип (уиппет)



(© Lenfant)

Молоссоидный тип (нюнфаундленд)



(© Hermeline - Doxicat)

Люпоидный тип (бельгийский малинуа)

Примеры эволюции окраса собак от исходного окраса волка



(© Lenfant)

Темно-песчаный или волчий серый окрас (сибирский хаски)



(© Hermeline - Doxicat)

Темно-палевый окрас (бельгийская овчарка тервюрен)



(© Hermeline - Doxicat)

Темно-песочный окрас (карликовый шнауцер)



(© Lancelau)

Темно-палевый окрас (длинношерстная такса)

■ Заключение

Хотя породы собак официально появились в XIX веке, процесс породообразования имеет очень длинную историю, в которой свою роль сыграли географическая дифференциация, селекция и межпородное скрещивание. Генетические различия видов продолжают распространяться в их популяциях и усиливаются мутациями, а человек стремится использовать такую генетическую вариабельность с тем, чтобы направлять развитие популяций в четко выверенных, нужных ему направлениях. Это привело к необыкновенно широкому внешнему разнообразию фенотипа пород собак, но в то же самое время необходимо учитывать много других генетических характеристик. Селекционная работа иногда сопровождается появлением предрасположенности животных с некоторыми морфологическими типами и типами шерстного покрова к определенным болезням, но чаще всего эти нежелательные явления происходят вследствие «генетического груза» — другого, порой невидимого аспекта генетического разнообразия пород собак.

Литература

1. Dechambre P. *Le chien, races, élevage, alimentation, hygiène, utilisation*. Paris: Librairie agricole de la Maison rustique, 1921.
2. Fiennes R, Fiennes A. *The Natural History of the Dog*, London: Weidenfeld & Nicolson, 1968.
3. Clutton-Brock J. Dog. In: Mason II. (Ed). *Evolution of domesticated animals*. London & New-York: Longman 1984, pp.198-211.
4. Mégnin P. *Le chien et ses races*, Vincennes: L'Eleveur, 1889.
5. Savolainen P, Zhang YP, Luo J. Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs, *Science* 2002; **298**: 1610-1613.
6. Gautier A. *La domestication. Et l'homme créa l'animal*, Paris: Errance, 1990.
7. Denis B. Nature et fréquence de la robe sauvage chez les mammifères domestiques. *Anthropozoologica* 1994; **19**: 9-16.
8. Denis B. *Les couleurs de robes chez le chien*, Paris: Société Centrale Canine, 1982.

**Австралия**

Royal Canin Australia
+61.1300.657.021
www.royalcanin.com.au

Греция

PPFI Ltd.
+30.210.89.43.945 /
89.41.987
www.royalcanin.com

Нидерланды

Royal Canin Netherlands
+31.41.33.18.418
www.royalcanin.nl

Финляндия

Royal Canin Finland
+358.207.47.96.00
www.royalcanin.fi

Австрия

Royal Canin Austria
+43.1.879.16.69-0
www.royal-canin.at

Дания

Royal Canin Denmark
+45.89.15.35.55
www.royalcanin.dk

Норвегия

Royal Canin Norway
+47.23.14.15.40
www.royalcanin.no

Чешская Республика

Rep Office Royal Canin
+420.221.778.391
www.royalcanin.com

Англия

Crown Pet Foods
+44.19.35.600.800
www.royalcanin.co.uk

Индия

Royal Canin SA-India
Liaison Office
+ 91.222.651.5242
www.royalcanin.com

Польша

Royal Canin Poland
+48.12.259.03.30
www.royalcanin.pl

Швейцария

Royal Canin Switzerland
+41.43.343.74.74
www.royal-canin.ch

Аргентина

Royal Canin Argentina
+54.11.4748.58.58
www.royal-canin.com.ar

Италия

Royal Canin Italy
+39.02.49.80.880
www.royalcanin.it

Португалия

Royal Canin Portugal
+351.21.712.32.10
www.royalcanin.com

Швеция

Royal Canin Sweden
+46.31.74.24.240
www.royalcanin.se

Бельгия

Royal Canin Benelux
+ 32.24.25.21.00
www.royalcanin.be

Испания

Royal Canin IbOrica
+34.91.449.21.80
www.royalcanin.es

Пуэрто-Рико

Royal Canin Puerto Rico
+1.787.622.79.55
www.royalcanin.com

Южная Африка

Royal Canin South Africa
+27.11.801.5000
respect@royal-canin.co.za

Бразилия

Royal Canin Brasil
+55.19.3583.9000
www.royalcanin.com.br

Канада

Royal Canin Canada
+1.416.364.0022
www.royalcanin.ca

Россия

ZAO Ruscan
+7.495.221.82.90
www.royal-canin.ru

Южная Корея

Royal Canin Korea
+82.2.569.3231
www.royalcanin.com

Венгрия

Royal Canin Hungary
+36.23.430.565
www.royal-canin.hu

Китай

Au Yu (Shanghai) Pet Food
Company Ltd.
+86.21.54.402.729 /
+86.21.54.402.760
www.royal-canin.cn

США

Royal Canin USA
+1.800.592.6687
www.royalcanin.us

Япония

Royal Canin Japan
+81.3.5643.5971
www.royalcanin.co.jp

Германия

Royal Canin S.A
+33.4.66.73.03.00
www.royal-canin.fr

Мексика

Royal Canin Mexico
+52.55.58.11.60.62
www.royalcanin.com.mx

Филиппины

Royal Canin Philippines
+63.2.894.5179 /
+63.2.817.9443
www.royalcanin.com



Операция
по стерилизации*
уже позади,
**НО ВЫ
по-прежнему
заботитесь
о здоровье
вашей собаки**



Royal Canin представляет **первые рационы**,
в состав которых входят соевые изофлавоны.
Эта программа питания специально разработана
для **стерилизованных собак**.



*Исключительно для назначения
ветеринарными врачами*